

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
30. August 2001 (30.08.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/62374 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: B01F 13/00, 5/02 // 3/12 (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/01340 (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) Internationales Anmeldedatum: 8. Februar 2001 (08.02.2001)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (30) Angaben zur Priorität: 100 07 816.8 21. Februar 2000 (21.02.2000) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KÜHN, Bernd [DE/DE]; Hahnenweg 2, 51061 Köln (DE). JÜRGENS, Kai, Christian [DE/DE]; Manforter Str. 115, 51373 Leverkusen (DE). WIESSMEIER, Georg [DE/DE]; In den Wiesen 30, 51427 Bergisch Gladbach (DE).
- Veröffentlicht:
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING NANOSUSPENSIONS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NANOSUSPENSIONEN

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing nanosuspensions. According to said method, at least two dosed partial streams (25, 26) are brought into contact in such a way that they are subjected to a thorough mixing induced by turbulence. In said process, the partial streams have a flow rate ranging between 0.1 and 500 ml/h and the mixed stream has a combined flow rate ranging between 1 ml/h and 500 ml/h. During the turbulent mixing process particles are created with a size of between 0.1 and 5000 nm. The invention also relates to a method for the in-situ formulation of a medicament suspension, whereby the medicament suspension is administered continuously by means of a line.

(57) Zusammenfassung: Verfahren zur Herstellung von Nanosuspensionen, bei dem mindestens zwei dosierte Teilströme (25, 26) so zusammen gebracht werden, dass sie einer durch Turbulenz bedingten Durchmischung unterliegen. Die Teilströme haben dabei eine Flussrate im Bereich von 0.1 bis 500 ml/h und der Mischstrom eine Gesamtflussrate im Bereich von 1 ml/h bis 500 ml/h. Bei der turbulenten Durchmischung entstehen Partikel mit einer Größe von 0,1 bis 5000 nm. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur in-situ-Formulierung einer Arzneistoffsuspension, wobei die Arzneistoffsuspension in-line appliziert wird.

WO 01/62374 A2

Verfahren zur Herstellung von Nanosuspensionen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Nanosuspensionen insbesondere für die Applikation von Arzneistoffen bei Mensch und Tier und ein
5 Verfahren zur in-situ Formulierung einer Arzneistoffsuspension.

Mit dem Begriff „Nanosuspension“ wird im Sinne dieser Erfindung ein disperses System mit einer festen Phase aus einer kristallinen, teilamorphen oder amorphen Substanz, die organischen oder anorganischen Ursprungs sein kann, oder
10 Mischungen verschiedener solcher Substanzen in einem Dispersionsmittel, welches aus einer oder mehreren Komponenten zusammengesetzt sein kann, in dem die feste Phase schwerlöslich ist, beschrieben. Das Charakteristikum dieser Nanosuspension ist, dass die Partikelgröße der dispersen Phase im Bereich von 1 – 5000 nm liegt, wobei die Partikelgrößenverteilung so beschaffen ist, dass die Anzahl der Teilchen,
15 die größer als 1000 nm sind, im Vergleich zur Gesamtanzahl gering ist.

„in-situ Formulierung“ bedeutet, dass die endgültige Formulierung des Arzneistoffs unmittelbar vor der Applikation stattfindet.

20 Unter turbulenter Durchmischung soll im Folgenden verstanden werden, dass mindestens zwei Teilströme sich so bewegen, dass ihre Strömungslinien chaotischen Bahnen folgen, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die Phasen, die von den Teilströmen gebildet werden, sich statistisch gleichmäßig in dem zur Verfügung stehenden Raum verteilen. Der Begriff wird losgelöst von der strömungs-
25 mechanischen Definition der Turbulenz verwendet.

Unter einem Arzneistoff soll im folgenden ein Stoff verstanden werden, der zu einem Arzneimittel gemäß dem deutschen Arzneimittelgesetz §2 Abs.1 und Abs. 2 bei entsprechendem Gebrauch führt, beziehungsweise, der als Stoff im Sinne des deutschen
30 Arzneimittelgesetz §2 definiert ist.

Wird im folgenden von einem Stoff gesprochen, so sind chemische Substanzen gemeint, bevorzugt jedoch Arzneistoffe.

5 Unter einer parenteralen Applikation soll im wesentlichen vor allem eine intravenöse, intraarterielle, intramuskuläre, subcutane, intraperitoneale oder intracardiale Injektion oder Infusion verstanden werden.

10 Für die Wirkung eines Arzneistoffes im Körper des Patienten ist in den allermeisten Fällen eine molekulare Lösung des Arzneistoffes Bedingung. Eine Vielzahl von modernen Arzneistoffen sind allerdings sehr schlecht in für den menschlichen Körper verträglichen Medien löslich. Die pharmazeutische Technologie steht daher vor der Herausforderung für diese ständig wachsende Gruppe der schwerlöslichen Arzneistoffe, Formulierungslösungen zu finden.

15 Verschiedene Wege zur Herstellung von Formulierungen zur Applikation von schwerlöslichen Arzneistoffen sind in zahlreichen Publikationen beschrieben worden. In vielen Publikationen werden dabei Suspensionen dargestellt, in denen der Wirkstoff als disperse Phase in einem applizierbaren Dispersionsmittel vorliegt. Die suspendierten Partikel haben die Tendenz zu agglomerieren, durch Ostwald-Reifung zu wachsen und zu sedimentieren. Diese Sedimente können zwar aufschüttelbar sein, so dass durch den Eintrag von kinetischer Energie wieder eine Suspension erhalten wird, sie sind aber oftmals nicht redispergierbar („Caking“), so dass die Suspension nicht mehr applizierbar ist. Eine Schwierigkeit bei der Formulierung besteht also in der Verhinderung dieser unerwünschten Eigenschaften.

25 Die Sedimentationsgeschwindigkeit ist nach Stokes vom Partikelradius, dem Dichteunterschied zwischen disperser Phase und Dispersionsmittel und der Viskosität des Dispersionsmittels abhängig. Durch eine Erhöhung letzterer lässt sich die Stabilität einer Suspension z.T. erheblich verlängern. Daher werden vielen Suspensionen viskositätserhöhende Stoffe zugesetzt.

30

Weiterhin enthalten auch viele der vorgeschlagenen Formulierungen Stabilisatoren und andere Hilfsstoffe, siehe z.B. Gaßmann, et al., Eur. J. Pharm. Biopharm., 40 (2) 64-72 (1994), DE 41 40 195 A1, US 5,716,642.

- 5 Oftmals wird die Oberfläche des Wirkstoffpartikels mit einem Polymer beladen, das einer Agglomeration aufgrund von sterischer Hinderung entgegen wirkt (EP 0 499 299 A2). Ein anderes Prinzip ist die Einbettung des Wirkstoffes in eine Mizelle, wie sie zum Beispiel mit Tensiden erhalten werden (DE 044 40 337 A1). Alternative Verfahren der Applikation von schwerlöslichen Arzneistoffen sind die
- 10 Liposomverkapselung des Arzneistoffs (DE 44 30 593 A1), die Einbettung des Arzneistoffs in polymere Nanopartikel und Zerkleinerung durch Hochdruckhomogenisation (DE 42 44 466 C2) oder Hochdruckhomogenisation des Arzneistoffs zusammen mit Proteinen (WO 99/00113).
- 15 Eine Stabilisierung der Suspensionen ist aber nur notwendig, wenn die Formulierungen über einen längeren Zeitraum gelagert werden müssen, bevor und während sie appliziert werden. Als ein „längerer Zeitraum“ können dabei schon einige Stunden angesehen werden. Aus WO 99/32175 ist die Erzeugung einer übersättigten Lösung von schwerlöslichen Arzneimitteln für die in-line Applikation mit einem
- 20 Mikromischer bekannt, die nicht stabilisiert werden braucht, da die Applikation unmittelbar nach der Herstellung der übersättigten Lösung erfolgt.

- Dieses Verfahren lässt sich jedoch nicht ohne weiteres auf die in-situ Herstellung einer Nanosuspension übertragen, da kein Verfahren zur Herstellung von Nano-
- 25 suspensionen bekannt ist, das die zusätzlich für die in-line Applikation notwendigen Randbedingungen erfüllt.

- Die in-Situ-Herstellung bedingt, dass jeweils genau die zu applizierende Menge an Nanosuspension hergestellt wird. Hierdurch entfällt der Schritt der Lagerung und die
- 30 dafür erforderliche Stabilisierung.

Darüber hinaus muss für die parenterale Applikation sichergestellt sein, dass keine nicht kapillargängigen Partikel hergestellt werden.

5 In WO 92/18105 ist zum Beispiel die Herstellung von kolloiden Partikeln mit Teilchengrößen im Bereich von 0,1 bis 10 µm offenbart. Die Partikel werden durch Mischung von zwei Teilströmen erhalten. Die Mischung findet in einem statischen Mischer statt. Dabei enthalten die beiden zu mischenden Teilströme a. eine organische Lösung mit Arzneistoff und einen elektrostatischen Stabilisator und b. eine Lösung mit oberflächenaktiver Substanz. Die Teilströme werden in einem
10 statischen Mischer (Sulzer oder Kenics) gemischt. Der erste Teilstrom, eine wässrige Komponente wird mit einer Rate von 9,4 ml/min und der zweite Teilstrom, eine organische Lösung wird mit einer Rate von 0,6 ml/min durch den Mischer gepumpt, die Gesamtflussrate beträgt damit 600 ml/h. Die hergestellte Mischung wird einer Sprühtrocknung unterzogen zur Stabilisierung der kolloiden Partikel über längeren
15 Zeitraum.

Bei der Applikation von Arzneistoffen werden normalerweise deutlich geringere Gesamtflussraten als 600 ml/h benötigt, z.B. ist bei der parenteralen Applikation ein typischer Wert 100 ml/h. Mit dem statischen Mischer aus WO 92/18105 lassen sich
20 bei zu geringen Volumenströmen hingegen keinen guten Mischergebnisse erzielen, die Voraussetzung für die Herstellung von Suspensionen mit enger Partikelgrößenverteilung sind.

Aufgabe der Erfindung ist es deshalb, ein Verfahren zur Herstellung von Nano-
25 suspensionen zu finden, das für die in-situ Formulierung mit unmittelbar folgender Applikation geeignet ist. Die Applikationsform kann dabei parenteral, oral oder topisch sein.

Eine Möglichkeit zur Überwindung dieser Schwierigkeiten stellt die Applikation des
30 Arzneistoffs in Form von ungelösten, feinteiligen Partikeln in einem Dispersionsmittel, zum Beispiel in Form einer Nanosuspension, dar. Bei der Resorption eines

Arzneistoffes ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt oftmals die Diffusion des Wirkstoffmoleküls aus dem äußeren in das innere Kompartiment. Die Geschwindigkeit dieser Diffusion ist nach dem ersten Fick'schen Gesetz abhängig von dem Konzentrationsgradienten zwischen den beiden Kompartimenten. Nanosuspensionen besitzen aufgrund der geringen Partikelgröße nach der Beziehung von Noyes-Whitney eine hohe Lösungsgeschwindigkeit. Durch diese herrscht am Ort der Lösung der Partikel, also im äußeren Kompartiment, eine große lokale Stoffkonzentration, die wiederum den oben geforderten hohen Konzentrationsgradient bedingt. Die Resorptionsgeschwindigkeit für Wirkstoffe einer Nanosuspension ist daher erwartungsgemäß höher, als bei einer grobdispersen Suspension. (Für eine detaillierte Darstellung dieser Zusammenhänge sei auf die einschlägige Fachliteratur verwiesen, z.B. Bauer, Frömming, Führer, Pharm. Technologie, 4. Auflage, 1997, Fischer Verlag, Stuttgart, S. 55 ff.)

Aufgrund der geringen Partikelgröße in Nanosuspensionen eröffnen sich diesen zahlreiche Anwendungsmöglichkeiten. So ist die parenterale Verabreichung möglich, wenn bestimmte Obergrenzen der Partikelgröße nicht überschritten werden. Je nach Eigenschaft des Arzneistoffes oder der gebildeten Partikel selbst kann damit ein Verhalten wie bei einer echten Lösung des Wirkstoffes oder eine gezielte Anreicherung der Wirksubstanz in bestimmten Körperbereichen erzielt werden („Drug Targeting“). M. List berichtet in seiner Dissertationsschrift (M. List, Hydrosol, eine intravenöse Arzneiform zur Herstellung von Injektionen und Infusionen in Wasser schwer löslicher Wirkstoffe, Dissertation, Basel, 1987), dass die als Nanosuspension vorliegenden Wirkstoffe sich nicht von den entsprechenden Lösungen hinsichtlich der Resorption und Verteilung im Versuchstier unterscheiden.

Eine orale Verabreichung von Wirkstoffen in Nanosuspensionen kann eine deutlich gesteigerte Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes zur Folge haben und dadurch zum Beispiel eine Dosisreduktion ermöglichen oder vorher nicht realisierbare Wirkungen erzielen lassen.

Bei topischer Applikation auf die Haut oder Schleimhäute (nasal, buccal, vaginal, urethral oder rektal) kann durch eine Nanosuspension durch die große Oberfläche der Partikel eine verbesserte Wirkstoffresorption bei gleichzeitig gleichmäßiger und großflächiger Verteilung am Applikationsort erreicht werden.

5

Die geringe Partikelgröße in Nanosuspensionen erlaubt weiterhin eine reizlose Applikation am Auge bzw. im Bindehautsack und eröffnet hiermit weitere Therapiemöglichkeiten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass solche Präparate weitgehend reizlos vertragen werden, deren Partikelgrößen unterhalb von 25 µm liegen, weshalb das europäische Arzneibuch Ausg. 1999 die Anzahl der Partikel über 25 µm streng limitiert.

Die größten Schwierigkeiten in der Formulierungsfindung treten bei der parenteralen Applikation auf, da hierbei die Wahl der Hilfsstoffe und Methoden sehr stark eingeschränkt ist. Hinzu kommt, dass die zulässige Partikelgröße von den Arzneibüchern reglementiert ist. So schreibt z.B. die US-amerikanische Pharmakopöe vor, dass in großvolumigen Infusionslösungen nicht mehr als 25 Partikel größer als 10 µm pro mL enthalten sein dürfen. Dabei orientiert man sich an der Größe der Erythrocyten, die mit einem Durchmesser von ca. 5-7 µm gerade sämtliche Kapillaren des Körpers passieren können. Sind Partikel größer, so besteht die Gefahr, dass sie in den Kapillaren des Körpers festgehalten werden, diese blockieren und damit zu Schädigungen des Körpers führen.

Die Lösung der erfindungsgemäßen Aufgabe besteht in einem Verfahren zur Herstellung von Nanosuspensionen, bei dem mindestens zwei dosierte Teilströme so zusammen gebracht werden, dass sie einer durch Turbulenz bedingten Durchmischung unterliegen, wobei die Teilströme eine Flussrate im Bereich von 0,1 bis 500 ml/h haben und der Mischstrom eine Gesamtflussrate im Bereich von 1 ml/h bis 500 ml/h, vorzugsweise im Bereich von 10 bis 200 ml/h aufweist und bei der turbulenten Durchmischung Partikel mit einer Größe im Bereich von 0,1 bis

30

5000 nm, vorzugsweise im Bereich von 10 bis 1000 nm, besonders bevorzugt im Bereich von 10 bis 200 nm erzeugt werden.

Die Größenangabe der Partikel bezieht sich dabei auf die mittels Photonenkorrelationsspektroskopie unmittelbar nach der Bildung der Partikel messbare mittlere Größe.

Eine turbulente Durchmischung der zwei oder mehr Teilströme wird bei geeigneten geometrischen Verhältnissen der Mischeinrichtung und Parametern der Teilströme dadurch erreicht, dass die Teilströme durch eine Düse in einen Auslaufkanal strömen, wobei die Düse einen geringeren Durchmesser hat als der Auslaufkanal. Durch Zusammenführung der beiden Teilströme entsteht der Mischstrom. Die Summe der Flussraten der Teilströme ergibt die Gesamtflussrate.

Um abzuschätzen, wie die geometrischen Verhältnisse und die Parameter der Teilströme zu wählen sind, damit es zu einer turbulenten Durchmischung der Teilströme kommt, kann folgendes Verfahren verwendet werden:

$$K = \frac{r_{\text{Kanal}} \cdot \rho \cdot \dot{v}}{\eta \cdot r_{\text{Düse}}^2 \cdot \pi} \quad \text{Gl. 1}$$

Nach Gl. 1 kann eine Kennzahl K berechnet werden. (Dabei bedeuten r_{Kanal} den Radius des Auslaufkanals, ρ die Dichte der Mischung, \dot{v} die Gesamtflussrate, η die Viskosität der Mischung, $r_{\text{Düse}}$ den Radius der Düse und π die Kreiszahl. Zur Berechnung sind alle Werte in den entsprechenden SI-Einheiten zu verwenden.)

Überschreitet diese Kennzahl einen kritischen Wert, so liegt eine turbulente Durchmischung vor. Der kritische Wert liegt im Bereich von 250 bis 450. Er ist neben den oben genannten Parametern in untergeordneter Weise von der exakten Düsengeometrie, der Temperatur und der Grenzflächenspannung zwischen den verwendeten Teilströmen abhängig. Der Bereich dient der ersten Orientierung zur Auslegung von

Formulierungen und Mischergeometrien. Er ist in der Folge durch eine visuelle Evaluierung zu verifizieren und für das individuelle System zu determinieren.

5 Verwendet man bei gegebenen geometrischen Verhältnissen eine Gesamtflussrate, die zu einer Kennzahl K führt, die unterhalb des kritischen Bereiches liegt, so kommt es zu einer laminaren Strömung durch den Mischer. Die Teilströme treten nebeneinander in die Düse ein. Dort werden sie beschleunigt und treten mit einer entsprechenden Geschwindigkeit in den Auslaufkanal ein. Hier sinkt der Druck schlagartig durch die Erweiterung des Kanaldurchmessers. Die Geschwindigkeit der Teilströme
10 ist noch so gering, dass es ihnen möglich ist, dem Druckgefälle folgend, die ursprüngliche Richtung zu verlassen und sich im gesamten Auslaufkanal auszubreiten. Die laminare Strömung bleibt erhalten, es kommt zu keiner Mischung.

Bei einer höheren Gesamtflussrate ist die Energie der Teilströme beim Austritt aus
15 der Düse in den Auslaufkanal so hoch, dass sie ihre Bewegungsrichtung nicht mehr an den vergrößerten Platz anpassen können. Es bildet sich ein scharfer Strahl (Jet-Stream) aus, der mittig durch den Auslaufkanal geht. An der Oberfläche dieses Strahls haften nun Moleküle aus der unmittelbaren Umgebung und werden mitgerissen. Es entsteht direkt hinter der Düse um den Strahl ein Bereich mit geringem
20 Druck. Dieser gleicht sich aus der Umgebung aus, so dass eine Zone des Unterdrucks gebildet wird, welche sich wiederum ausgleichen kann, indem in einigem Abstand zur Düse Material den Strahl verlässt und den Unterdruckbereich auffüllt. Das Material, dass den Strahl verlässt, ist durch den Abstand von der Düse in seiner Geschwindigkeit soweit reduziert, dass die Kraft des Soges größer ist als die
25 Bewegungsenergie der Teilchen. Es bildet sich also ein Wirbel aus, der konzentrisch um die Düse angeordnet ist und den Jet-Stream wie eine Halskrause umgibt. In ihm wird Material aus entfernteren Bereichen wieder an die Düse zurückgeführt und unter einem Winkel von etwa 90° auf den Jet-Stream gedrückt. Die Umdrehungsgeschwindigkeit des Wirbels ist abhängig von der Geschwindigkeit des Jet-Streams.
30 Ab einer bestimmten Geschwindigkeit wird die Energie im Wirbel so stark, dass er den Jet-Stream stört. Dann geht das System in einen turbulenten Zustand über. Dieser

turbulente Zustand herrscht kurz hinter der Düse. Seine Ausdehnung in den Auslaufkanal ist von der Geschwindigkeit des Mischstromes abhängig. Jenseits dieses turbulenten Bereiches fließt der Strom wieder laminar.

- 5 Durch den turbulenten Zustand ist eine optimale Mischung der beiden Teilströme erreicht. Eine weitere Steigerung der Flussraten erhöht zwar den Durchsatz, verbessert aber das Mischergebnis nicht. Eine turbulente Durchmischung wird bei einer Gesamtflussrate erreicht, die oberhalb der kritischen Gesamtflussrate liegt, für die die Turbulenz einsetzt. Diese kritische Gesamtflussrate hängt einerseits vom
10 Verhältnis der Durchmesser von Düse und Auslaufkanal und andererseits von den Stoffeigenschaften Viskosität und Dichte der Teilströme bzw. des Mischstroms ab.

- Vorzugsweise weist der Auslaufkanal einen Durchmesser zwischen 0,2 und 2 mm auf und die Düse einen Durchmesser im Bereich von 10 bis 500 μm . Der Mischstrom
15 hat vorzugsweise eine Viskosität im Bereich 0,7 mPas bis 150 mPas und die Dichte liegt zwischen 700 kg/m^3 bis 1500 kg/m^3 . Die Parameter Gesamtflussrate, Durchmesser der Düse und des Auslaufkanals, Viskosität und Dichte stehen dabei in einem solchen Verhältnis, dass sich gemäß Gl. 1 eine Kennzahl K ergibt, die mindestens im Bereich von 250 bis 450 liegt.

- 20 Es wurde gefunden, dass bei gleichen Mischungsverhältnissen und gegebenen geometrischen Verhältnissen die Verteilungsbreite des Partikelkollektivs von der eingestellten Gesamtflussrate abhängt. Bei geringer Gesamtflussrate erhält man zunächst ein inhomogenes Kollektiv, welches durch eine hohe Wachstumsgeschwindigkeit der Partikel gekennzeichnet ist. Bei Steigerung der Gesamtflussrate wird das
25 Kollektiv homogener, die Partikelwachstumsgeschwindigkeit nimmt ab, bis sie einen Minimalwert erreicht, der auch durch weitere Steigerung der Gesamtflussrate nicht weiter gesenkt werden kann.

- 30 Eine geringe Partikelwachstumsgeschwindigkeit bedeutet insgesamt eine geringe Größe der erzeugten Nanopartikel.

Es wurde außerdem festgestellt, dass sich der Bereich der Gesamtflussrate, der zu einer geringen Partikelwachstumsgeschwindigkeit führt, sich mit demjenigen Bereich der Gesamtflussrate deckt, bei dem sich die turbulente Durchmischung hinter der
5 Düse ausbildet.

Es wurde weiter festgestellt, dass diese turbulente Durchmischung der Teilströme eine wesentliche Voraussetzung für die Herstellung von Nanosuspensionen mit enger Partikelgrößenverteilung und damit geringer Partikelwachstumsgeschwindigkeit ist.
10 Um Partikel mit einer engen Größenverteilung zu erhalten, muss die Nukleation der Partikel aus der übersättigten Lösung möglichst schlagartig erfolgen. Dieses kann nur bei einer vollständigen Vermischung der Komponenten geschehen, wie sie bei einer turbulenten Durchmischung erreicht wird. Bei unvollständiger Durchmischung entstehen Partikel von inhomogener Größe, die zu einem stärkeren weiteren Partikel-
15 wachstum neigen.

Die Inhomogenität der Partikelgröße ist eng mit einer erhöhten Wachstumsgeschwindigkeit der Partikel verknüpft. Nach der Gleichung von Kelvin steigt der Dampfdruck über einem Partikel mit fallendem Durchmesser. Das bewirkt nach
20 Ostwald und Freundlich eine erhöhte Löslichkeit für kleinere Partikel. (Siehe hierzu auch: R.H. Müller, „Nanosuspensionen - eine neue Formulierung für schwerlösliche Arzneistoffe“ S. 393-400 in R.H. Müller, G.E. Hildebrandt, „Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen“, 2. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 1998.) Über deren Oberfläche kommt es zu einer lokal erhöhten
25 Konzentration, die sich durch Diffusion ausbreitet. Da der Dampfdruck in der übrigen Lösung jedoch geringer ist, kommt es zur Übersättigung. Die überschüssigen Moleküle rekristallisieren in der thermodynamisch günstigsten Form, also in sekundärer Nukleation, an der Oberfläche von größeren Partikeln. Es wird also ein Wachstum der großen Partikel auf Kosten der kleinen beobachtet (Ostwald-Reifung).
30 Dieses Phänomen ist um so ausgeprägter, je größer die Größenunterschiede und je

kleiner die kleinen Teilchen. Zur genaueren Darstellung sei wiederum auf die Fachliteratur verwiesen.

Mindestens einer der Teilströme enthält einen Stoff oder ein Gemisch von Stoffen,
5 die in dem Teilstrom gelöst sind. Bei der turbulenten Durchmischung der Teilströme
kann es aus unterschiedlichen Gründen zur Partikelbildung kommen. Solche Gründe
sind Ausfällung wegen Überschreiten der Sättigungslöslichkeit der Lösung, Neutra-
lisationsreaktion, Wechselwirkung zwischen verschiedenen geladenen Molekülen, Um-
komplexierungen oder chemische Reaktion. Welche der Ursachen zutrifft, hängt von
10 der Wahl der Stoffe oder Stoffgemische in den Teilströmen ab.

Durch eine Neutralisationsreaktion können Nanosuspensionen zum Beispiel dadurch
erzeugt werden, dass der Arzneistoff in einem wässrigen Lösungsmittel bei einem
unphysiologischen pH-Wert gelöst und in dem Mischer mit einem neutralisierenden
15 Verdünnungsmittel vermischt wird. Bei dem sich ergebenden pH-Wert ist der Stoff
schwer löslich und fällt in dem Dispersionsmittel partikulär aus.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthält der erste Teilstrom
einen Arzneistoff oder ein Arzneistoffgemisch in gelöster Form, der in einem Disper-
sionsmittel schwerlöslich ist und ein anderer Teilstrom enthält das Dispersionsmittel
20 oder Teile davon.

Der Arzneistoff ist bevorzugt ein Arzneistoff aus der Gruppe der Herz-Kreislauf-
Medikamente, Onkologika, Virustatika, Analgetika, Chemotherapeutika, Hepatitika,
25 Antibiotika oder Immunmodulatoren.

Das Dispersionsmittel kann Wasser oder destilliertes Wasser oder ein wässriges
Medium oder ein wässriges Medium mit Zusätzen von Elektrolyten, Mono- oder
Disacchariden, Alkoholen, Polyolen oder deren Mischungen sein.

Das Dispersionsmittel kann einen oder mehrere viskositätserhöhende Stoffe enthalten.

Das Dispersionsmittel kann Stabilisatoren und/oder oberflächenaktive Substanzen
5 enthalten. Die disperse Phase kann ein Feststoff oder ein Gemisch mehrerer Feststoffe sein.

Der erste Teilstrom enthält bevorzugt einen Stoff, der in einem organischen Lösungsmittel gelöst ist. Das organische Lösungsmittel umfasst Polyethylenglycol (PEG),
10 Propylenglycol (PG), Ethanol, Glycofurol und Glycerol und andere, für die Anwendung an Mensch oder Tier geeignete, organische Lösungsmittel. Besonders bevorzugt ist der Stoff ein Arzneistoff.

Zur Erhöhung des Gesamtdurchsatzes können auch mehrere Mischer parallel geschaltet werden. Weiterhin können zur Herstellung von Vormischungen verschiedener Komponenten auch mehrere Mischer hintereinander geschaltet werden.
15

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur in-situ-Formulierung einer Arzneistoffsuspension, wobei die Arzneistoffsuspension mit derselben Rate erzeugt wird, mit der die Applikation stattfindet und somit die gesamte erzeugte Menge
20 sofort appliziert werden kann (in-line Applikation). Die Erzeugung der Arzneistoffsuspension geschieht dabei durch ein Verfahren, bei dem mindestens zwei dosierte Teilströme so zusammen gebracht werden, dass sie einer durch Turbulenz bedingten Durchmischung unterliegen, wobei mindestens ein Teilstrom einen Arzneistoff enthält und wobei die Teilströme eine Flussrate im Bereich von 0,1 bis 500 ml/h haben
25 und der Mischstrom eine Gesamtflussrate im Bereich von 1 ml/h bis 500 ml/h, vorzugsweise im Bereich von 10 bis 200 ml/h aufweist und bei der turbulenten Durchmischung Partikel mit einer Größe im Bereich von 0,1 bis 5000 nm, vorzugsweise im Bereich von 10 bis 1000 nm, besonders bevorzugt im Bereich von 10 bis 200 nm erzeugt werden.
30

Vorzugsweise wird die Arzneistoffsuspension parenteral appliziert. Dieses Verfahren enthaltend die parenterale in-line Applikation der Arzneistoffsuspension kann ohne Gefahr für den Patienten durchgeführt werden, da auf Grund der turbulenten Durchmischung die erzeugten Partikel unterhalb der kritischen Größe von Partikeln für die parenterale Applikation liegen und gleichzeitig die Gesamtflussrate in einem Bereich von bis zu 500 ml/h liegt.

Die Hauptanwendung des Verfahrens zur Herstellung von Nanosuspensionen ist die in-situ Formulierung von Arzneistoffsuspensionen für die parenterale Applikation bei Mensch und Tier. Weitere mögliche Anwendungen sind die orale, ophtalmologische, otologisch, topische, nasale, vaginale, urethrale und rektale Applikation bei Mensch und Tier. Die Herstellung der Arzneistoff-Formulierungen mit dem erfindungsgemäßen Verfahren kann natürlich auch so erfolgen, dass die hergestellte Suspension nicht unmittelbar appliziert wird. In diesem Fall ist es möglich der Suspension zur Stabilisierung eventuell noch Hilfsmittel zuzugeben.

Die Vorteile des erfindungsgemäßen Verfahrens sind, dass es erstmals möglich ist Formulierungen, die Partikel enthalten in-situ herzustellen und zu applizieren, wodurch auf einen Zusatz von Suspensionsstabilisatoren weitestgehend verzichtet werden kann.

Bei der parenteralen Applikation ist es vorteilhaft, dass hohe Arzneistoffdosen bei geringen Volumina appliziert werden können. Insbesondere bei einer subkutanen oder intramuskulären Applikation kann durch die geringe Partikelgröße ein gut verträgliches Reservoir geschaffen werden.

Eine orale Applikation zeichnet sich durch eine rasche Bioverfügbarkeit durch die hohe Lösungsgeschwindigkeit der kleinen Partikel und eine verbesserte Absorption im Gastro-Intestinal-Trakt aus.

Nasal kann eine rasche Absorption einer hohen Wirkstoffkonzentration erreicht werden.

- 5 Bei einer topischen Applikation kann die vergrößerte Partikeloberfläche eine verbesserte Bioverfügbarkeit bedingen.

Der Vorteil in der ophtalmologischen Anwendung ist, dass sehr hohe Arzneistoffkonzentrationen bei reizloser Applikation am Auge erreicht werden können.

- 10 Bevorzugt wird auf die Zugabe von Stabilisatoren und Hilfsstoffen zur Formulierung verzichtet. Das Applikationsvolumen, insbesondere das Infusionsvolumen, kann im Verhältnis zu herkömmlichen Formulierungen reduziert werden. Die Menge an organischem Lösungsmittel kann reduziert werden.
- 15 Es wird immer nur soviel von der Formulierung hergestellt wie tatsächlich benötigt wird, d.h. nach Beendigung der Applikation in den einzelnen Vorratsbehältern vorhandene Ausgangsstoffe können weiter verwendet werden. Auch eine Unterbrechung der Applikation ist möglich.

Figuren und Beispiele

	Fig. 1	Versuchsaufbau
	Fig. 2	Mischer
5	Fig. 3	Strömungsverhältnisse bei laminarer Strömung
	Fig. 4	Strömungsverhältnisse bei beginnender Wirbelbildung
	Fig. 5	Viskositätskurve von PEG 400-Wasser-Mischungen
	Fig. 6	Abnahme der Nimodipin-Partikelgröße bei steigender Flussrate
	Fig. 7	Abnahme der Ibuprofen-Partikelgröße bei steigender Flussrate
10	Fig. 8	Strömungsverhältnisse bei verschiedenen Gesamtflussraten

Beispiel 1: Untersuchung der Strömungsverhältnisse

15 Zur Untersuchung der Strömungsverhältnisse wird die in Fig. 1 im Schema dargestellte Versuchsanordnung verwendet.

Ein Teilstrom A 1a wird mit Hilfe einer Spritzenpumpe 4a mit einer 50 ml Infusionsspritze über die Schlauchleitung 2a mit einem inneren Durchmesser von 1,0 mm dem Mischer 3 zugeführt. Die Dosierung eines Teilstroms B 1b erfolgt mittels einer
20 Spritzenpumpe 4b mit einer Infusionsspritze, die an die Schlauchleitung 2b mit einem inneren Durchmesser von 1,5 mm angeschlossen ist. Um Gesamtflussraten von über 100 ml/h zu erreichen, können jeweils zwei Infusionsspritzen mit einem Y-Stück zusammengeschaltet und parallel betrieben werden wie in Fig. 1 dargestellt. Der Mischstrom 5 wird nach Durchlaufen des Verbindungsstücks 6 in einem Auf-
25 fanggefäß 8 gesammelt.

Der Mischer 3 selbst ist in Fig. 2 dargestellt. Er ist aus WO 99/32175 bekannt. Er besteht aus den beiden Zuführungen 31 für den Teilstrom A und 32 für den Teilstrom B, der Mischkammer 20, der Düse 21 und dem Auslaufkanal 22. Der Durchmesser
30 der Düse 21 beträgt 150 µm und der Durchmesser des Auslaufkanals 22 beträgt 1000 µm.

Als Teilstrom A wird eine Mischung von PEG 400 mit Wasser verwendet. Die PEG 400 Konzentration beträgt 70 % (m/m). Das PEG 400 wird mit dem Farbstoff Sudan III angefärbt. Während unverdünntes PEG 400 mit dem Farbstoff einen roten Farbton ergibt, sorgt schon ein geringer Wasserzusatz für eine blaue Farbe der Mischung. Als Teilstrom B wird Wasser benutzt, das mit dem Lebensmittelfarbstoff „Purpurrot“ (E 124) eingefärbt wird.

Es wird untersucht, wie sich der Mischstrom bei verschiedenen Flussgeschwindigkeiten und Mischungsverhältnissen der Teilströme verhält. Der Mischer wird dabei unter einem Mikroskop betrachtet und das Mischergebnis mittels Betrachtung des Auslaufkanals bewertet.

Während des Versuches wird das Mischungsverhältnis von 10+1 der Teilströme A+B beibehalten. Die Gesamtflussrate wird von 11 ml/h bis 165 ml/h gesteigert.

Teilstrom A H ₂ O [ml/h]	Teilstrom B PEG 70% [ml/h]	Gesamt- flussrate [ml/h]	Bemerkung
10	1	11	laminare Strömung in der Düse und dem Auslaufkanal
20	2	22	laminare Strömung in der Düse und dem Auslaufkanal
30	3	33	laminare Strömung in der Düse und dem Auslaufkanal
40	4	44	laminarer Fluss in der Düse, Übergang zu turbulenten Durchmischungen im Auslaufkanal
50	5	55	laminarer Fluss in der Düse, Übergang zu turbulenten Durchmischungen im Auslaufkanal
60	6	66	laminarer Fluss in der Düse, turbulente Durchmischung im Auslaufkanal
70	7	77	laminarer Fluss in der Düse, turbulente Durchmischung im Auslaufkanal
80	8	88	laminarer Fluss in der Düse, turbulente Durchmischung im Auslaufkanal
90	9	99	laminarer Fluss in der Düse, turbulente Durchmischung im Auslaufkanal

Teilstrom A H ₂ O [ml/h]	Teilstrom B PEG 70% [ml/h]	Gesamt- flussrate [ml/h]	Bemerkung
100	10	110	laminarer Fluss in der Düse, turbulente Durchmischung im Auslaufkanal
150	15	165	laminarer Fluss in der Düse, turbulente Durchmischung im Auslaufkanal

Tab. 1: Ergebnisse bei konstantem Mischungsverhältnis von A+B von 10+1

Es kann festgestellt werden, dass sich bei einer Steigerung der Gesamtflussrate das Verhalten der Strömung im Mischer ändert (siehe Tab. 1 und Fig. 3 und 4). Der beobachtete Übergang der Strömung vom laminaren Bereich in den turbulenten Bereich mit steigender Gesamtflussrate ist in Fig. 8 dargestellt.

Bei geringen Gesamtflussraten fließen beide Teilströme A und B nebeneinander her und werden nicht vermischt. Dies ist schematisch in Fig. 3 dargestellt. Man erkennt, dass keine Mischung der Teilströme A und B in der Mischkammer auftritt. Auch in der Düse 21 laufen die beiden Teilströme A und B laminar nebeneinander her. Ebenso tritt keine turbulente Mischung im Auslaufkanal 22 auf.

Wird nun die Gesamtflussrate gesteigert, so bilden sich hinter der Düse 21 Wirbel 23 aus (Fig. 4). Zwischen diesen Wirbeln 23 tritt aus der Düse ein starker schneller Flüssigkeitsstrom (Jet-Stream) 24 aus, in dem die Teilströme A und B nicht vermischt sind. Dies ist schematisch in Fig. 4 dargestellt.

In der Mischkammer 20 wird die Wasserphase (Teilstrom A) vom höher viskosen Teilstrom B 26 an den Rand der Mischkammer 20 gepresst. Zu einer Durchmischung kommt es nicht.

Wird die Gesamtflussrate weiter gesteigert, tritt ab einer kritischen Gesamtflussrate eine bedeutende Änderung des Strömungsverlaufes ein. Die Wirbel 23 hinter der Düse werden so groß, dass sie den Jet-Stream 24 stören; die Strömungsverhältnisse werden turbulent. Hinter der Düse liegen nicht mehr getrennte Teilströme A und B

25, 26 vor, sondern eine Mischung. In der Düse 21 selbst sind die Teilströme A und B 25, 26 allerdings noch nicht gemischt. In die Mischkammer 20 treten die Teilströme A und B 25, 26 mit so hoher Geschwindigkeit ein, dass der Teilstrom mit der niedrigeren Viskosität an die Wand gedrängt wird und sich an dieser entlang um den
5 höher viskosen Teilstrom windet. Dabei kommt es zu keiner Vermischung.

Es zeigt sich, dass die Mischung der Teilströme A und B 25, 26 nach der Düse 21 im Auslaufkanal 22 erfolgt. Die Qualität der Mischung ist dabei von den Strömungsverhältnissen hinter der Düse 21 abhängig. Erst wenn die Strömung turbulent verläuft
10 ist die Mischung optimal.

Beispiel 2:

Zusammenhang zwischen Gesamtflussrate, Viskosität und Turbulenz

15 Teilstrom A besteht aus einer Mischung von Wasser und PEG 400 in wechselnden Anteilen. Für den Versuch werden Mischungen mit 50, 60, 70, 80, 90 und 100 % (m/m) PEG 400 mit H₂O verwendet. Der Zusammenhang zwischen der Konzentration von PEG 400 in Wasser und der Viskosität dieser Mischung ist in Fig. 5 dargestellt.

20

Der Teilstrom A wird wiederum mit Sudan III angefärbt. Teilstrom B besteht aus Wasser, angefärbt mit dem Lebensmittelfarbstoff „Purpur“ (E124).

Die Bewertung des Mischergebnisses erfolgt analog zu Beispiel 1 mit dem
25 Mikroskop.

In dem Versuch werden die verschiedenen Mischungen des Teilstroms A in unterschiedlichen Mengenanteilen mit Teilstrom B gemischt. Folgende Mischungsverhältnisse werden realisiert: A+B= 1+20, 1+15, 1+10, 1+5, 1+3, 1+2 und 1+1.

30

Ein Versuch besteht aus der schrittweisen Erhöhung der Gesamtflussrate von 10 bis 200 ml/h bei gegebener Mischung des Teilstromes A und festgelegtem Mischungsverhältnis bis die turbulente Mischung einsetzt. Diese Gesamtflussrate wird als Messwert festgehalten.

5

		Mischungsverhältnis Teilstrom A zu Teilstrom B (A:B)							Zunahme der Viskosität ↓
		1+20	1+15	1+10	1+5	1+3	1+2	1+1	
Anteil PEG in Teilstrom A in %	50	30	30	50	50	70		200	
	60	30	50	50	90	120			
	70	50	50	70	70	180	240		
	80	50	50	90	120				
	90	50	70	90	180	180			
	100	70	70	90	160	180			
		Zunahme der Viskosität →							↓

Tab. 2: Kritische Gesamtflussrate [ml/h], ab der turbulente Mischung entsteht

Aus der Tab. 2 wird ersichtlich, dass mit höherer Viskosität eine höhere Flussrate nötig ist, um eine turbulente Durchmischung zu erhalten. Aus diesen Daten kann die Kennzahl K abgeschätzt werden. Sie ergibt sich zu $K=400$.

10

Beispiel 3: Untersuchung der gefällten Partikel am Modellwirkstoff Nimodipin

In einem weiteren Versuch werden analog zu Versuch 1 zwei Teilstrome miteinander gemischt. Dabei entsteht eine Nanosuspension. Die Größe der Partikel in dieser Nanosuspension wird mittels Photonenkorrelationsspektroskopie (PCS) untersucht. Teilstrom A besteht bei diesem Versuch aus einer Mischung von 80% (m/m) PEG 400 mit 20% (m/m) H_2O . Dieser werden 0,1% (m/m) Nimodipin zugesetzt. Nimodipin ist vollständig in diesem Medium löslich.

20

Teilstrom B besteht aus einer Mischung von 0,9% (m/m) Natriumchlorid in H_2O .

Beide Teilströme werden vor der Verwendung mit einem 100 nm Filter filtriert.

Die beiden Teilströme werden mit dem Mischer in einem Volumenverhältnis von
5 10 % Teilstrom A und 90 % Teilstrom B gemischt. Dabei ergibt sich die Gesamt-
flussrate als Summe der Einzelflussraten. In dem durchgeführten Versuch wird die
Gesamtflussrate schrittweise von 10 auf 110 ml/h gesteigert. Im Teilstrom A mit
einer PEG Konzentration von 80 % (m/m) besitzt der Wirkstoff eine Konzentration
von 0,1 %, das sind 7,5 % der Sättigungslöslichkeit. Durch die Vermischung liegt die
10 PEG-Konzentration in der Mischung bei 8 %. Der Wirkstoff ist in diesem Gemisch
zu 2,3 ppm löslich, das heißt, dass er in einer etwa 400fachen Übersättigung vorliegt.
Um die Größe der Partikel im Gesamtstrom mittels PCS vermessen zu können ist es
notwendig, die Suspension on-line zu vermessen. Dazu wird eine Durchfluss-Mikro-
Quarzglasküvette mit 3 Sichtfenstern (Hellma 176.051-QS, Hellma GmbH&Co.,
15 Mühlheim/Baden, Deutschland) verwendet. Der Auslauf des Mischers wird direkt
mit dem Einlauf der Küvette verbunden. Diese wird dann in das PCS-Gerät ein-
gesetzt. Während der Messung wird der Gesamtstrom vor der Küvette durch ein
Ventilsystem abgeleitet, so dass die Suspension in der Küvette für die Dauer der
Messung ruht.

20

Mit Untersuchungen an Standardsuspensionen kann gezeigt werden, dass das Gerät
mit der Durchflussküvette korrekte Ergebnisse anzeigt.

25

Für die Untersuchung in diesem Beispiel wird ein Mischer verwendet, dessen Düse
sich aus herstellungstechnischen Gründen in ihrem Querschnitt etwas von der Düse
des Mischers, der in den Beispielen 1 und 2 verwendet wurde, unterscheidet. Die
Düse in dem hier verwendeten Mischer hat keinen kreisförmigen, sondern einen D-
förmigen Querschnitt. Die Größe dieses Durchmessers wurde mit Hilfe eines Druck-
abfalltests bestimmt und kann eindeutig durch einen hydrodynamischen Durchmesser
30 angegeben werden. Der hydrodynamische Durchmesser ist der Durchmesser des-

jenigen Kreises, dessen Fläche der des D-förmigen Querschnitts entspricht. Der hydrodynamische Durchmesser der in Beispiel 3 verwendeten Düse beträgt 114 μm .

Tab. 3 und Fig. 6 geben das Ergebnis der Messung wieder. In Fig. 6 ist zu erkennen, dass ab einer Gesamtflussrate von ca. 50 ml/h die Partikelgröße nicht mehr signifikant sinkt. Dieses ist auf die nunmehr vorhandene turbulente Durchmischung zurückzuführen.

Gesamtfluss- rate [ml/h]	Größe [nm]	Standard- abweichung [nm]
10	1277	315
20	748	215
30	604	171
40	458	86
50	366	42
60	343	57
70	283	59
80	274	42
90	304	42
100	300	49
110	311	13

Tab. 3: Partikelgröße bei verschiedenen Gesamtflussraten (Nimodipin)

Für diese Flussrate berechnet sich eine Kennzahl K nach Gl. 1 von 411. Da diese am oberen Rand des kritische Kennzahlbereiches für die turbulente Durchmischung von 250 bis 450 liegt, kann davon ausgegangen werden, dass bei einem Fluss von 50 ml/h eine turbulente Durchmischung vorliegt. Dieses wurde durch mikroskopische Betrachtungen bestätigt.

Es ist zu erkennen, dass mit dem Erreichen der turbulenten Durchmischung die Partikelgröße einen im Rahmen der Messtoleranz minimalen Wert erreicht. Außer-

dem sinkt die Standardabweichung der PCS-Messung (ermittelt aus 8 Einzelmessungen) mit steigender Gesamtflussrate (

Tab. 3). Dies ist ein Indiz dafür, dass das Partikelkollektiv mit steigender Gesamtflussrate homogener wird.

5

Beispiel 4: Untersuchung der gefällten Partikel am Modellwirkstoff Ibuprofen

Mit einem analogen Versuch wie in Beispiel 3 wird der Modellwirkstoff Ibuprofen untersucht. Dazu wird als Teilstrom A eine 2% (m/m) Lösung von Ibuprofen in einer
10 Mischung von 80% (m/m) PEG 400 und Wasser (Teilstrom B) verwendet.

Die beiden Teilströme A und B werden mit dem Mischer in einem Volumenverhältnis von 10% Teilstrom A und 90% Teilstrom B gemischt. Dabei ergibt sich die Gesamtflussrate als Summe der Einzelflussraten. In dem durchgeführten Versuch
15 wird die Gesamtflussrate schrittweise von 10 auf 100 ml/h gesteigert. Im Teilstrom A mit einer PEG Konzentration von 80% (m/m) besitzt der Wirkstoff eine Konzentration von 2%, das sind 10% der Sättigungslöslichkeit. Durch die Vermischung liegt die PEG-Konzentration in der Mischung bei 8%. Der Wirkstoff ist
20 in diesem Gemisch zu etwa 40 ppm löslich, das heißt, dass er in einer etwa 500fachen Übersättigung vorliegt.

Die Vermessung der Partikel erfolgt analog zu Beispiel 3 mittels PCS.

Gesamtfluss- rate [ml/h]	Größe [nm]	Standard- fehler [nm]
10	811	137
20	293	47
30	102	21
40	118	25
50	83	7
60	91	20
70	92	7
80	76	4
90	68	4
100	55	4

Tab. 4: Partikelgrößen bei verschiedenen Gesamtflussraten (Ibuprofen)

5

Tab. 4 und Fig. 7 zeigen die Ergebnisse des Versuches. Es ist zu erkennen, dass ab einer Gesamtflussrate von ca. 40 ml/h die Partikelgröße nicht mehr weiter abnimmt. Mit dem verwendeten Mischer (hydrodynamischer Durchmesser 114 μm wie in Beispiel 3) ergibt sich ein Wert für die Kennzahl K von 350. Dieser Wert liegt im kritischen Bereich. Die Strömung im Mischer ist turbulent, wie die mikroskopische Prüfung zeigt.

10

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Nanosuspensionen, dadurch gekennzeichnet,
dass mindestens zwei dosierte Teilströme so zusammen gebracht werden,
5 dass sie einer durch Turbulenz bedingten Durchmischung unterliegen, wobei
die Teilströme eine Flussrate im Bereich von 0,1 bis 500 ml/h haben und der
Mischstrom eine Gesamtflussrate im Bereich von 1 ml/h bis 500 ml/h,
vorzugsweise im Bereich von 10 bis 200 ml/h aufweist und bei der turbu-
lenten Durchmischung Partikel mit einer Größe im Bereich von 0,1 bis
10 5000 nm, vorzugsweise im Bereich von 10 bis 1000 nm, besonders bevorzugt
im Bereich von 10 bis 200 nm erzeugt werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die turbulente
Durchmischung dadurch erzeugt wird, dass die Teilströme durch eine Düse in
15 einen Auslaufkanal strömen, wobei die Düse einen geringeren Durchmesser
hat als der Auslaufkanal.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die geo-
metrischen Verhältnisse der Düse so gewählt werden, dass sich nach der
20 Formel $K = \frac{r_{\text{Kanal}} \cdot \rho \cdot \dot{v}}{\eta \cdot r_{\text{Düse}}^2 \cdot \pi}$, wobei r_{Kanal} den Radius des Auslaufkanals, ρ die
Dichte der Mischung, \dot{v} die Gesamtflussrate, η die Viskosität der Mischung,
 $r_{\text{Düse}}$ den Radius der Düse und π die Kreiszahl bezeichnet, eine Kennzahl K
im Bereich von mindestens 250 bis 450 ergibt.
- 25 4. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Aus-
laufkanal einen Durchmesser zwischen 0,2 und 2 mm aufweist und die Düse
einen Durchmesser im Bereich von 10 bis 500 μm aufweist.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass
30 der Mischstrom eine Viskosität im Bereich von 0,7 bis 150 mPas aufweist.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Mischstrom eine Dichte im Bereich von 700 kg/m^3 bis 1500 kg/m^3 aufweist.
- 5 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass bei gleichem Mischungsverhältnis der Teilströme und bei gegebenen geometrischen Verhältnissen mit zunehmender Gesamtflussrate die Größe der erzeugten Nanopartikel solange abnimmt bis ein Minimum erreicht ist.
- 10 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die turbulente Durchmischung durch einen Mischer erzeugt wird, der aus zwei Zuleitungen (31,32) besteht, die in eine Mischkammer (20) münden, die mit einer Düse (21) und einem nachfolgenden Auslaufkanal (22) in Verbindung steht
- 15 9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass mehrere Mischer parallel oder hintereinander geschaltet werden.
- 20 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens einer der Teilströme einen Stoff oder ein Gemisch von Stoffen enthält, die in dem Teilstrom gelöst sind.
- 25 11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass es zwischen den im ersten und in dem anderen Teilstrom enthaltenen Stoffen bei Mischung entweder zu einer Ausfällung wegen Sättigung der Lösung, zur Neutralisationsreaktion, zu einer Wechselwirkung zwischen verschiedenen geladenen Molekülen, zu Umkomplexierungen oder zu einer chemischen Reaktion, die zur Partikelbildung führt, kommt.

12. Verfahren nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass der erste Teilstrom einen Stoff oder ein Stoffgemisch enthält, der in einem Dispersionsmittel schwerlöslich ist und ein anderer Teilstrom das Dispersionsmittel oder Teile davon enthält.
- 5
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass der Stoff ein Arzneistoff aus der Gruppe der Herz-Kreislauf-Medikamente, Onkologika, Virustatika, Chemotherapeutika, Hepatitika, Analgetika, Antibiotika oder Immunmodulatoren ist.
- 10
14. Verfahren nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass das Dispersionsmittel Wasser oder destilliertes Wasser oder ein wässriges Medium oder ein wässriges Medium mit Zusätzen von Elektrolyten, Mono- oder Disacchariden, Alkoholen, Polyolen oder deren Mischungen ist.
- 15
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass das Dispersionsmittel einen oder mehrere viskositätserhöhende Stoffe enthält.
- 20
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass das Dispersionsmittel Stabilisatoren und/oder oberflächenaktive Substanzen enthält.
- 25
17. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die disperse Phase ein Feststoff oder ein Gemisch mehrerer Feststoffe ist.
18. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass der erste Teilstrom einen Stoff enthält, der in einem organischen Lösungsmittel gelöst ist.
- 30
19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass das organische Lösungsmittel Polyethylenglycol, Propylenglycol, Ethanol, Glycofurol,

Glycerol und andere zur Anwendung an Mensch oder Tier geeignete organische Lösungsmittel umfasst.

20. Verfahren nach Anspruch 18 oder 19, dadurch gekennzeichnet, dass der Stoff
5 im ersten Teilstrom ein Arzneistoff ist.
21. Verfahren zur in-situ-Formulierung einer Arzneistoffsuspension, dadurch gekennzeichnet, dass eine Arzneistoffsuspension dadurch hergestellt wird, dass mindestens zwei dosierte Teilströme so zusammen gebracht werden,
10 dass sie einer durch Turbulenz bedingten Durchmischung unterliegen, wobei mindestens einer der Teilströme einen Arzneistoff enthält und wobei die Teilströme eine Flussrate im Bereich von 0,1 bis 500 ml/h haben und der Mischstrom eine Gesamtflussrate im Bereich von 1 ml/h bis 500 ml/h, vorzugsweise im Bereich von 10 bis 200 ml/h aufweist und bei der
15 turbulenten Durchmischung Partikel mit einer Größe im Bereich von 0,1 bis 5000 nm, vorzugsweise im Bereich von 10 bis 1000 nm, besonders bevorzugt im Bereich von 10 bis 200 nm erzeugt werden und diese pro Zeiteinheit hergestellte Menge an Arzneistoffsuspension der zu applizierenden Menge entspricht.
22. Verfahren zur in-situ-Formulierung einer Arzneistoffsuspension nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass die Arzneistoffsuspension parenteral an Mensch oder Tier appliziert wird.
23. Verfahren zur in-situ-Formulierung einer Arzneistoffsuspension nach Anspruch 21 oder 22, dadurch gekennzeichnet, dass die Arzneistoffsuspension oral, ophtalmologisch, otologisch, topisch, nasal, vaginal, urethral oder rektal an Mensch oder Tier appliziert wird.
24. Verwendung eines an sich bekannten Mikromischers, bestehend aus zwei Zuleitungen (31,32), die in eine Mischkammer (20) münden, die mit einer Düse
- 20
25
30

(21) und einem nachfolgenden Auslaufkanal (22) in Verbindung steht, zur Herstellung von Nanosuspensionen nach einem in den vorhergehenden Ansprüchen beschriebenen Verfahren .

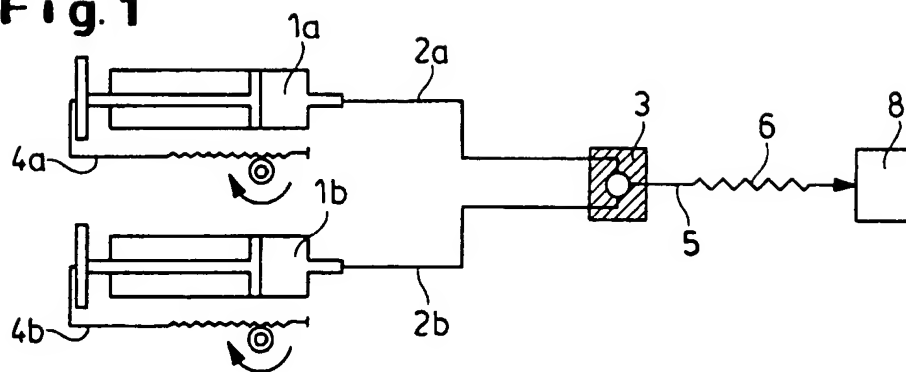
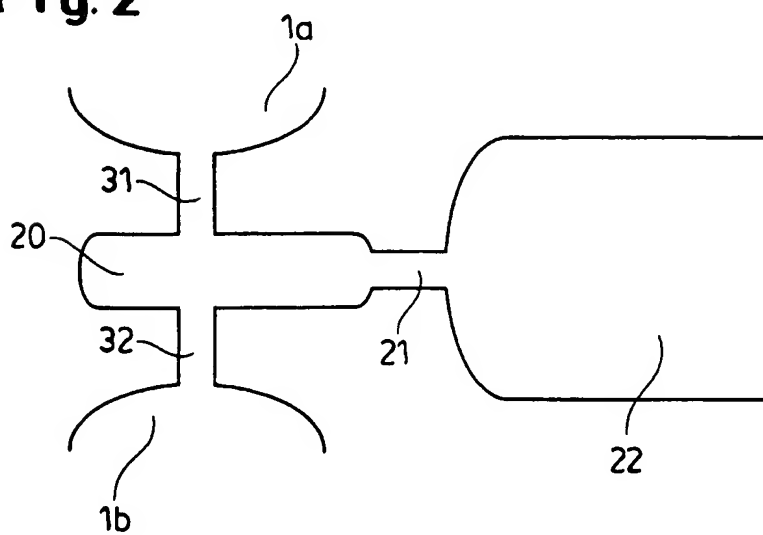
Fig. 1**Fig. 2**

Fig. 3

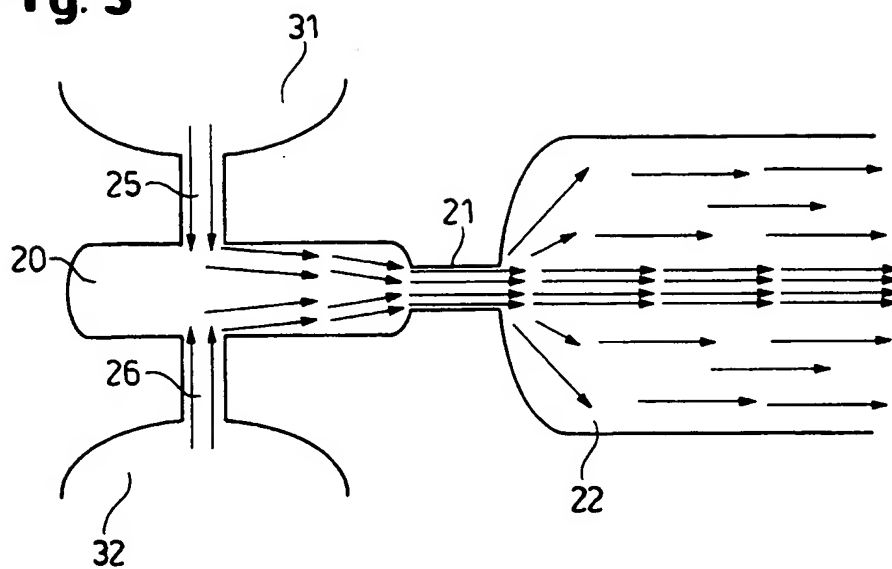
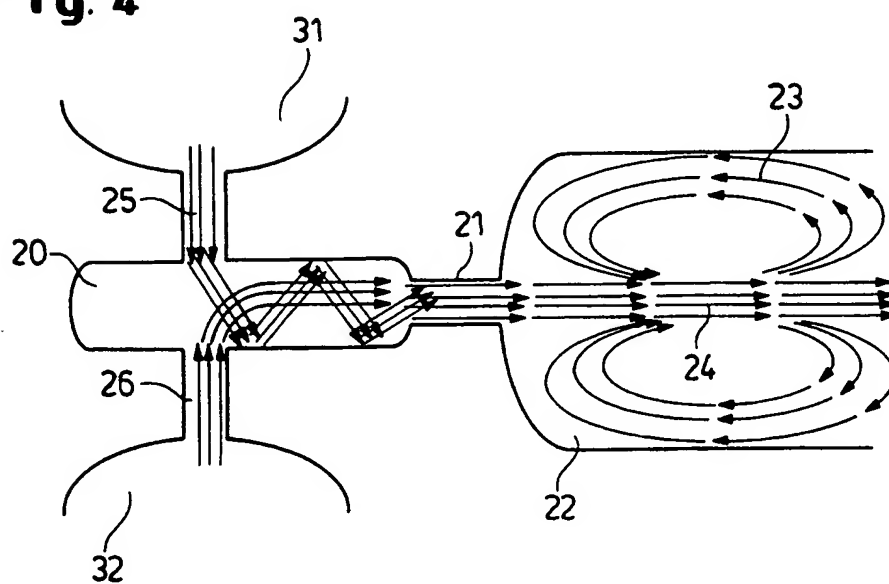
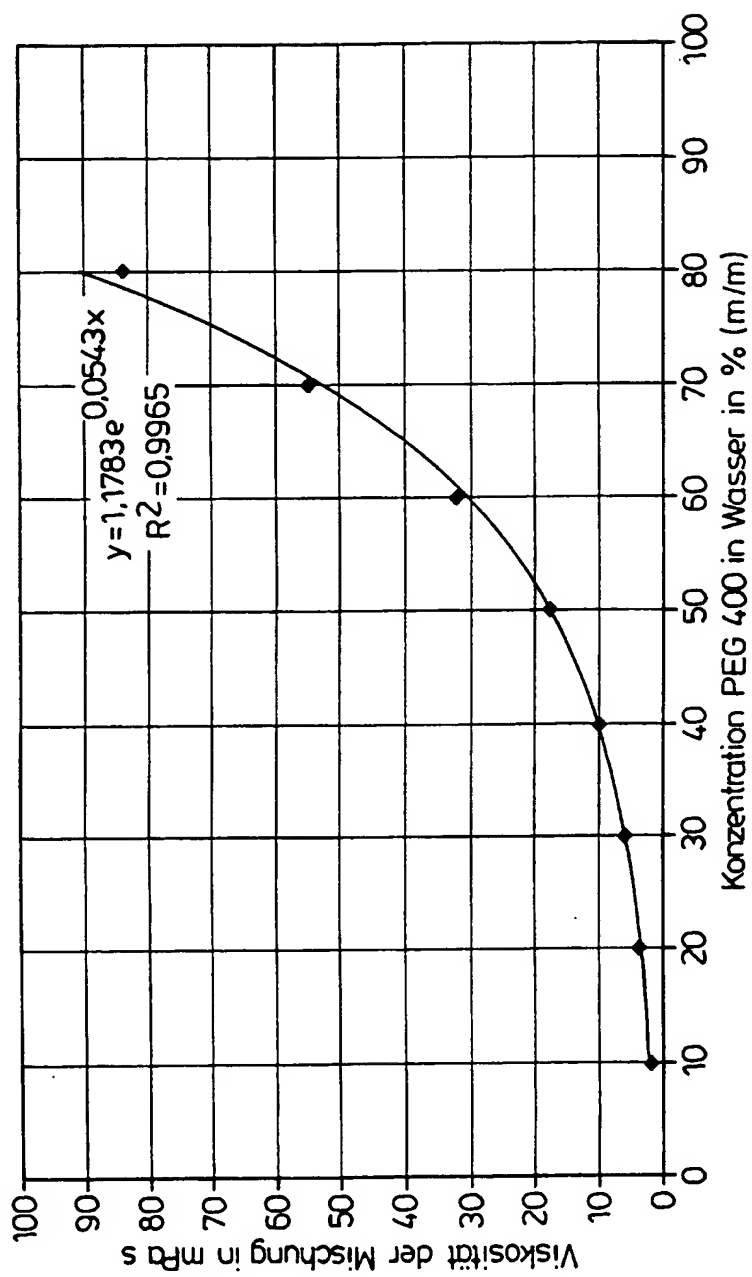


Fig. 4

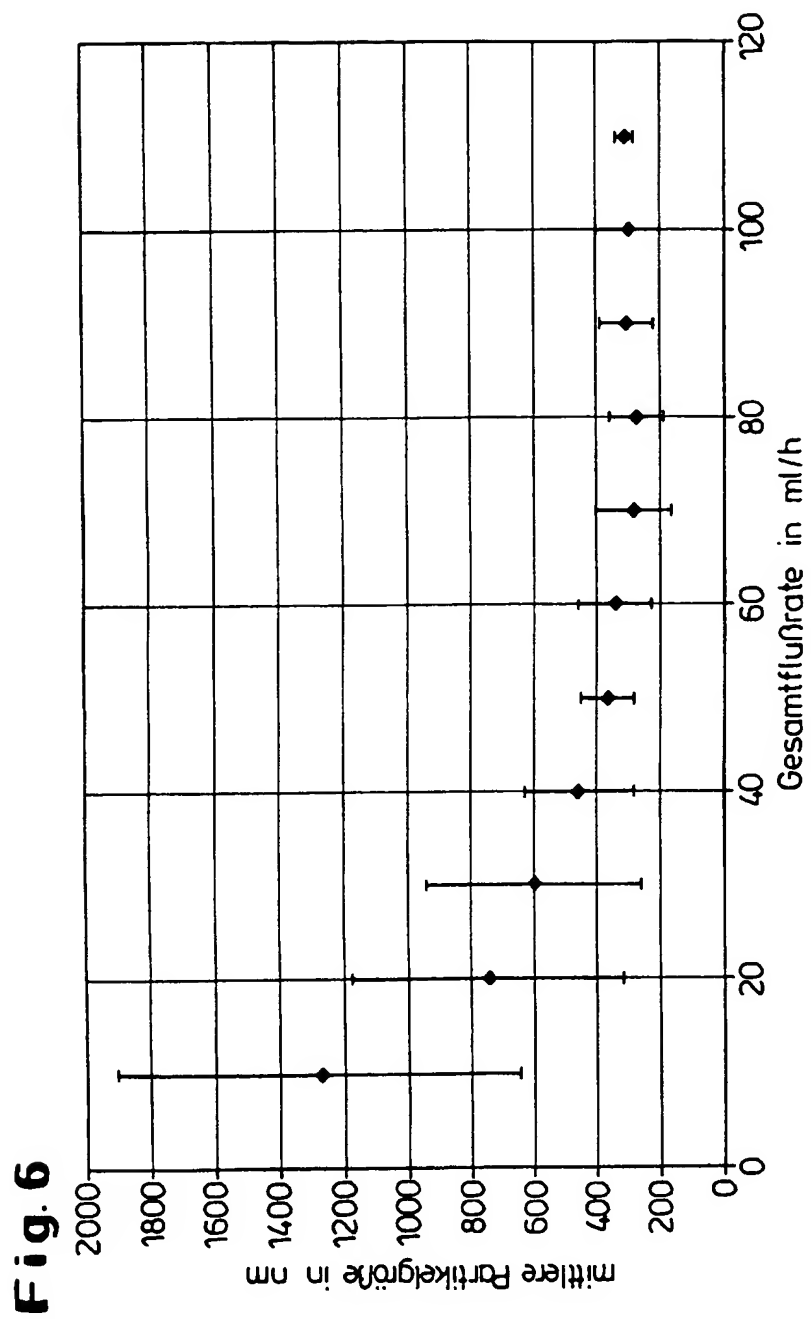


- 3 / 6 -

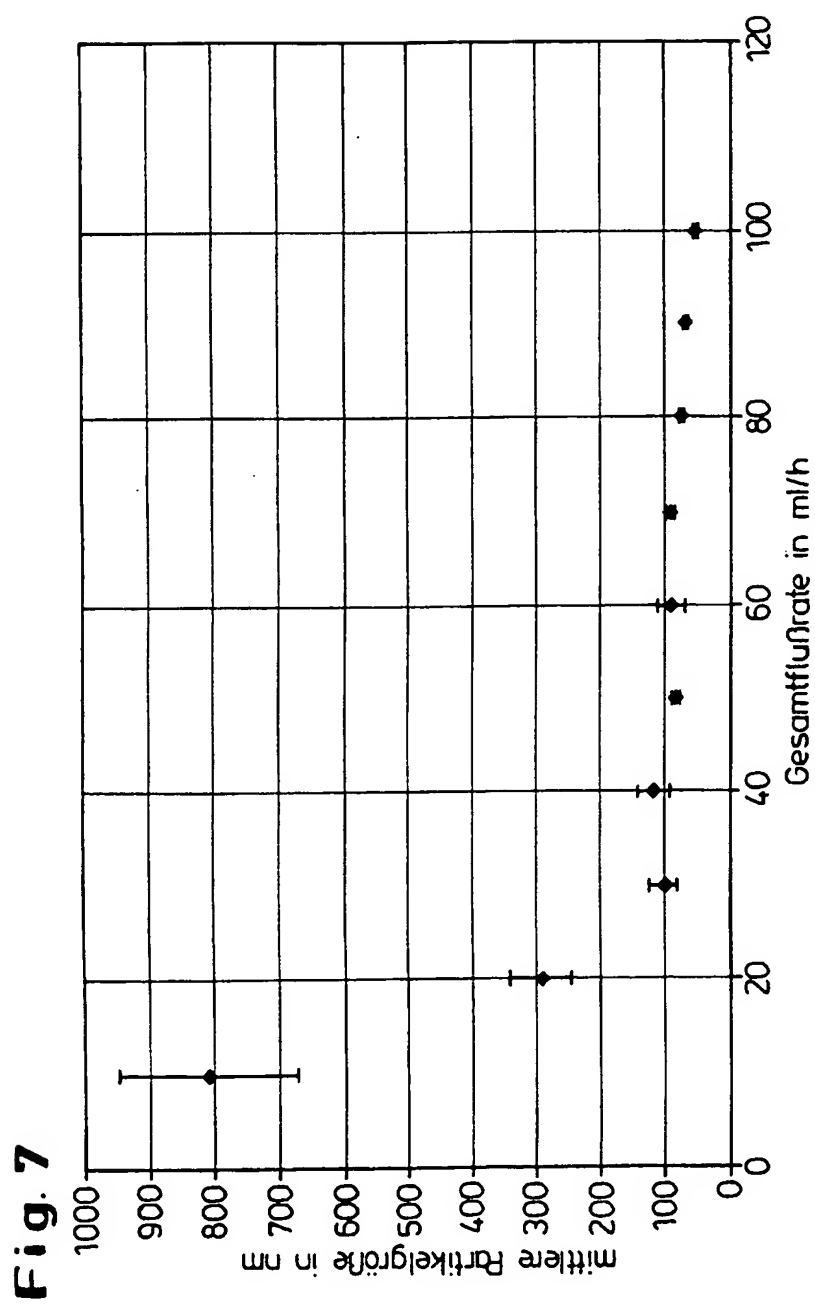
Fig. 5



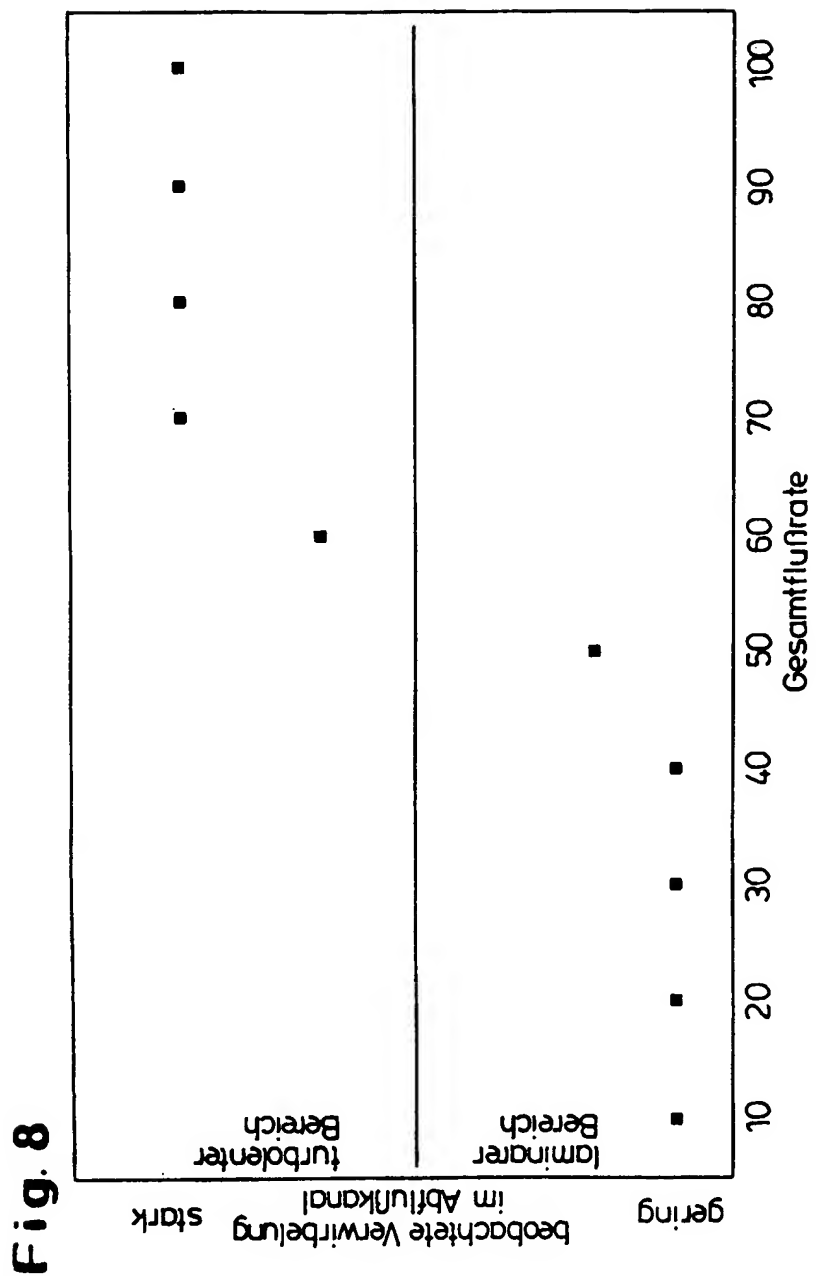
- 4 / 6 -



- 5 / 6 -



- 6 / 6 -



S1 1 PN='DE 10007816'

?

T S1/17/1

1/17/1

DIALOG(R)File 324:German Patents Fulltext
(c) 2006 Univentio. All rts. reserv.

0003754910 **Image available**

Method about the manufacture of Nanosuspensionen

Patent Applicant/Assignee:

Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

Inventor(s):

Kuhn Bernd, Dr., 51061 Koln, DE

Jurgens Kai Christian, 51375 Leverkusen, DE

Wiessmeier Georg, Dr., 51061 Koln, DE

Patent and Priority Information (Country, Number, Date):

Patent: DE 10007816 A1 20010906

Application: DE 10007816 20000221

Priority Application: DE 10007816 20000221 (DE 10007816)

Main International Patent Class: B01F-003/12

International Patent Class: B01F-005/02; B01J-013/00; B01J-019/26;
A61K-009/10

Main European Patent Class: A61K-009/10

European Patent Class: B01F-003/12B; B01F-005/02C; B01F-013/00M

Publication Language: German

Fulltext Word Count (English): 7141

Abstract (English machine translation)

Method about the manufacture of Nanosuspensionen, with which at least two measured partial streams are brought together in a way, that they are subject to a Durchmischung caused through turbulence. The partial streams have a river installment a total river piece of advice on that occasion in the area of 0,1 to 500 ml/h and the Mischstrom in the area of 1 ml/h until 500 ml/h. with the tumultuous Durchmischung, particles are created with a size of 0,1 to 5000 nm. Another object of the invention is a procedure about the insitu-Formulierung of a medicine material suspension, with what the medicine material suspension is applied in-line.

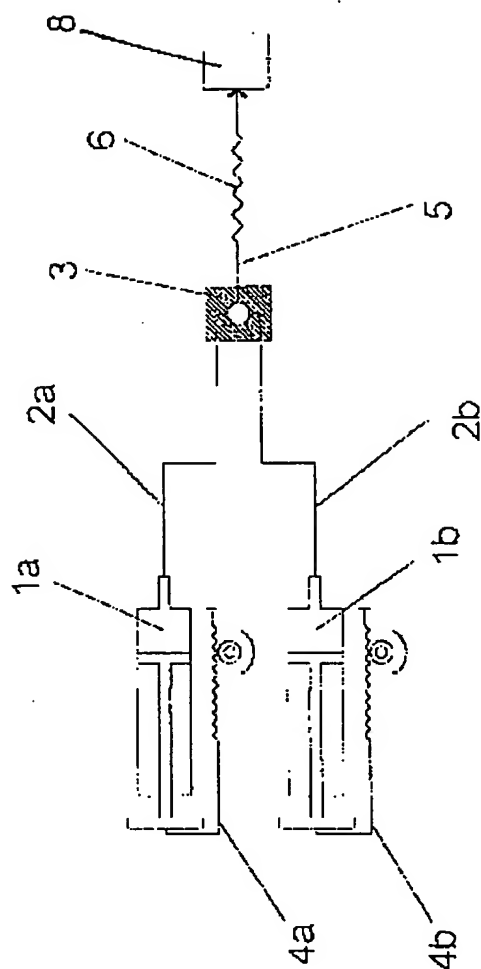


Fig. 1

BEST AVAILABLE COPY

101 350'95

Description (English machine translation)

The invention especially involves a procedure about the manufacture of Nanosuspensionen for the application of medicine materials at human being and animaand a procedure to the in-situ formulation of a medicine materiasuspension

With the term "Nanosuspension", into a disperses system turns in the sense of this invention with a solid phase a crystalline, part-amorphous or amorphous substance, that can be of organic or inorganic origin, or described mixtures of different such substances in a dispersion means, which can have composed from one or several components, in which the solid phase is heavy-soluble. The characteristic of this Nanosuspension is that the particle size of the dispersen phase in the area of 1-5000 nm is with what the particle size distribution is obtained in a way that the number of the particles, that are bigger than 1000 nm, is low in the comparison to the total number.

"in-situ formulation" means that the final formulation of the medicine material takes place directly before the application. Tumultuous Durchmischung should be understood by in the following one that at least two partial streams move in a way, that her/its/their current lines follow chaotic tracks, so that can be gone out, that the phases, that are formed from the partial streams, spread out statistically evenly in the area being available. The concept is removed used by the current-mechanical definition of the turbulence.

A material should be understood by a medicine material in the following one, that (section)2 paragraphs 1 to a drug in accordance with the German drug law and paragraph 2 at corresponding use leads, respectively, that as material in the sense the Germanizes drug law (section)2 defined is.

It is spoken of a material in the following one, so chemical substances are meant, however, medicine materials prefer.

An intravenous, intra--arterial, intramuscular, subcutane, intraperitoneale or intracardiale injection or infusion should essentially be understood by a parenteralen application above all.

For the effect of a medicine material on the body of the patient, a molecular solution of the medicine material is condition in the allermeisten cases. A multiplicity of modern medicine materials is however very badly soluble in media amicable for the human body. The pharmaceutical technology therefore comes for this constantly growing group of the heavy-soluble medicine materials before the challenge to find formulation solutions.

Sundries ways to the manufacture from formulations to the application of heavy-soluble medicine materials was described in numerous publications. In many publications, suspensions, in which he/it is active substance as disperse phase available in an applizierbaren dispersion means, are represented on that occasion. The suspended particles have to agglomerate the tendency to grow through East forest ripening and to deposit. These sediments can admittedly be aufschüttelbar, so that a suspension is gotten again by the entry of kinetic energy, however, they often are not redispersgierbar ("Caking"), so that the suspension is applizierbar no more. A difficulty with the formulation therefore consists of the prevention of these undesirable qualities.

The sedimentation speed is after Stokes of the particle radius, the density difference between disperser phase and dispersion means and the viscosity of the dispersion means dependent. Through an increase more final leaves itself extend considerably T. z. the stability of a suspension. Therefore, many suspensions of viscosity-increasing materials are added.

Still, also many of the proposed formulations contain stabilizers and

other support materials, see Gassmann, for example, et al., Eur. J. Pharm. Biopharm., 40 (2), 64-72 (1994)) DE 41 40 195 A1, U.S. 5,716,642.

Often, the surface of the active substance particle is loaded with a polymer, that an agglomeration on the basis of from sterischer hindrance contrary to works, EP 0 499 299 A2. Another principle is the Einbettung of the active substance into a Mizelle as they are gotten with Tensiden (DE 044 40 337 A1), for example. Alternative procedures of the application of heavy-soluble medicine materials are the Liposomverkapselung of the medicine material (DE 44 30 593 A1), the Einbettung of the medicine material into polymeric Nanopartikel and Zerkleinerung through Hochdruckhomogenisation (DE 42 44 466 C2) or Hochdruckhomogenisation of the medicine material together with proteins, WHERE in 99/00113. however, a stabilization of the suspensions is only necessary if the formulations about a longer time period must be stored, before and while they are applied. Already some hours can be regarded as a "longer time period" on that occasion. From WHERE the production of a satiated solution of heavy-soluble drugs for the in-line application with a micro mixer, that is not stabilized, is known in 99/32175 needs since the application takes place directly after the manufacture of the satiated solution.

However, this procedure leaves itself figurative not without further at the in-situ manufacture of a Nanosuspension since no procedure about the manufacture of Nanosuspensionen, that complies with the edge conditions necessary additionally for the in-line application, is known.

The in-Situ-Herstellung causes that exactly she/it is produced to applying quantity of Nanosuspension in each case. Hereby, the step of the storage and the stabilization necessary for it slip.

In addition it must be guaranteed for the parenterale application that no not capillary-current particles are produced.

In WHERE the manufacture of kolloiden particles is in the area from 0,1 to 10 about revealed with particle sizes in 92/18105, for example. The particles are gotten by mixture of two partial streams. The mixture takes place in a static mixer. The both to mix partial streams contain an organic solution a. with medicine material and an electrostatic stabilizer and b. a solution with surface-active substance on that occasion. The partial streams are mixed in a static mixer (Sulzer or Kenics). The first partial stream, a watery component becomes with a piece of advice of 9,4 ml/min and the second partial stream, an organic solution is pumped by the mixer with a piece of advice of 0,6 ml/min, the total river installment amounts 600 ml/h with it. the produced mixture is subjected a spray desiccation to the stabilization of the kolloiden particles over longer time period.

With the application of medicine materials, clearly more inferior total river installments than 600 ml/h are normally required, for example a typical value 100 ml/h is with the parenteralen application. co the static mixer from WHERE doesn't leave itself achieve any good Mischergebnisse, however, at too low volume streams in 92/18105, the prerequisite for the manufacture of suspensions with close particle size distribution is.

Task of the invention therefore is being found a procedure about the manufacture of Nanosuspensionen, this for the in-situ formulation with directly following application suitable is. The application form can be included parenteral, oral or topical.

A possibility to the willpower of these difficulties represents the application of the medicine material in form of unsolved, fine-part-y particles in a dispersion means, for example in form of a Nanosuspension. With the reabsorption one The speed-decisive step often is of medicine material the diffusion of the active substance molecule from the outer one into the inner Kompartiment. The speed of this diffusion is according to the first Fick'schen law dependent on the concentration gradient between the two Kompartimenten. Nanosuspensionen possess a high solution speed on the basis of the low particle size after the relationship of NoyesWhitney. Through these prevails at the place of the solution of the particles, therefore in the outer Kompartiment, a big local material concentration, that causes the above demanded high concentration gradient on the other hand. The reabsorption speed for active substances of a Nanosuspension therefore is higher as expected, as with a grobdispersen suspension. , For an elaborate representation of these connections, Fromming, leaders, is Pharm referred to the pertinent compartment literature, for example farmers. Technology, 4. Edition, 1997, Fisher Verlag, Stuttgart, S. 55 and following, on the basis of the low particle size in Nanosuspensionen reveals itself this numerous uses. So the parenterale dispensation is possible if certain head borders of the particle size are not crossed. According to quality of the medicine material or the educated particles even, a behavior can be achieved with it like with a real solution of the active substance or an aimed enrichment of the Wirksubstanz in certain body areas, "Drug Targeting". M. List reports in his/its dissertation writing, M. cunning hydro brine an intravenous medicine form of the manufacture of injections and infusions in water of badly soluble active substances, dissertation, Basel (1987), that the active substances being available as Nanosuspension didn't differ from the corresponding solutions regarding the reabsorption and distribution in the experimental animal.

An oral dispensation of active substances in Nanosuspensionen can lead to a clearly increased Bioverfugbarkeit of the active substance and can make a dose reduction possible through it, for example, or realizable effects don't let achieved previously.

With topical application on the skin or mucous membranes, nasally, buccal, vaginal, urethral or rectal, an improved active substance reabsorption can be reached by a Nanosuspension through the big surface of the particles with simultaneously even and extensive dispersion at the application place.

The low particle size in Nanosuspensionen still allows a bland application at the eye as well as in the bandage skin sack and opens hereby further therapy possibilities. It is on that occasion being taken into account that such preparations are tolerated largely unattractively, whose particle sizes below from 25 about lies, why the European medicine book Ausg. 1999 the number of the particles over 25 about strictly limits.

The biggest difficulties in the formulation finding appear with the parenteralen application since the election of the support materials and methods is restricted very strongly on this occasion. To it it comes that the allowable particle size is regulated by the medicine books. So, the US-American pharmacopeia rewrites can be contained no more than 25 particles bigger than 10 before, that in grossvolumigen infusion solutions per mL, for example. One gets the bearings by the size of the Erythrocyten, that all capillaries of the body can pass with a diameter of approximately 5-7 about straight, on that occasion. If particles are

bigger, exists so these block the danger, that them are held on to in the capillaries of the body, and lead with it to damages of the body.

The solution of the invention-appropriate task consists of a procedure about the manufacture of Nanosuspensionen, with which at least two measured partial streams are brought so together, that they are subject to a Durchmischung caused through turbulence with what the partial streams have a river installment in the area of 0,1 to 500 ml/h and the Mischstrom a total river piece of advice in the area of 1 ml/h until 500 ml/h, shows preferably in the area of 10 to 200 ml/h and with the tumultuous Durchmischung particles with a size in the area of 0,1 until 5000 nm, preferably in the area of 10 to 1000 nm, especially preferentially in the area of 10 to 200 nm is generated.

The size statement of the particles refers to the middle size measurable by means of Photonenkorrelationsspektroskopie directly after the formation of the particles on that occasion.

A tumultuous Durchmischung the two or more partial river is succeeded with suitable geometrical circumstances of the Mischeinrichtung and parameters of the partial streams in in the partial streams streaming into a leakage canal, with what the nozzle has a more inferior diameter, as the leakage canal through a nozzle. Through reunion of the two partial streams, the Mischstrom is created. The sum of the river installments of the partial streams yields the total river installment.

, In order to appraise, as the geometrical circumstances and the parameters of the partial streams can become use following procedure to choose, so that a tumultuous Durchmischung of the partial streams occurs, after Gl. in 1, a code K can be calculated. , Means rKanal on that occasion the radius of the leakage canal. the density of the mixture, the total river installment. the viscosity of the mixture, rDuse the radius of the nozzle and. the circle number. To the calculation, all values are to be used in the corresponding SI-Einheiten.) Crosses a critical value this code, so a tumultuous Durchmischung is available. The critical value is in the area from 250 to 450. He/it is dependent on the exact jet geometry, the temperature and the border surface tension between the used partial streams in subordinate manner beside the above named parameters. The area is used the first bearings for the interpretation from Formulations and mixer geometries. He/it is to be verified in the consequence through a visual Evaluierung and to determine for the individual system.

One uses a total river installment, that leads to a code K, that is below the critical area, with given geometrical circumstances, so the mixer causes a laminaren current. The partial streams enter the nozzle side by side. There they are accelerated and enter the leakage canal with a corresponding speed. Here, the pressure suddenly sinks through the expansion of the canal diameter. The speed of the partial streams still is so low that it is possible for them, the printed inclination following, to leave the original direction and to stretch in the entire leakage canal. The laminare current remains gotten, no mixture occurs. With a higher total river piece of advice, the energy of the partial streams is so high at the exit to the nozzle in the leakage canal that they can try on her/its/their movement direction no more at the increased place. A sharp ray (JetStream) develops, that goes middle-y through the leakage canal. To the surface of this ray, molecules from the immediate surroundings now stick and are swept. An area is built directly behind the nozzle about the ray with low pressure. This balances from the surroundings so that a zone of the hypotension is formed which can

balance on the other hand, in that material leaves the ray in some distance between the nozzle and replenishes the hypotension area. The material, that leaves the ray, is generally reduced in his/its speed through the distance of the nozzle that the strength of the suction is bigger than the kinetic energy of the particles. A fuss, that is concentric about the nozzle angeordnet and surrounds the Jet-Stream like a neck frill, therefore develops. Material from more distant areas is led back again in him/it at the nozzle and is pressed under a corner of approximately 90° of the Jet-Stream. The rotational speed of the fuss is dependent on the speed of the Jet-Streams. From a certain speed, the energy becomes so strong in the fuss that he/it disturbs the Jet-Stream. Then, the system changes to a tumultuous condition. This tumultuous condition prevails shortly behind the nozzle. His/its expansion in the leakage canal is dependent on the speed of the Mischströme. Beyond this tumultuous area, the stream flows again laminar.

Through the tumultuous condition, an optimal mixture of the two partial streams is gained. Another increase of the river installments admittedly increases the Durchsatz, however, the Mischergebnis doesn't improve. A tumultuous Durchmischung is reached with an entire river piece of advice, that is above the critical total river installment, for which the turbulence starts. This critical total river installment hangs from the relationship of the diameters of nozzle and leakage canal on the one hand and on the other hand from the material qualities viscosity and density of the partial streams as well as the Mischströme from.

Preferably, the leakage canal expels a diameter between 0,2 and 2 mm on and the nozzle a diameter in the area from 10 to 500 about. The Mischstrom has lie in the area 0,7 mPas a viscosity until 150 mPas and the density between 700 kg/msup 3 until 1500 kg/msup 3 preferably. The parameters total river installment, diameters the nozzle and the leakage canal, viscosity and density are on that occasion in such a proportion that itself in accordance with Gl. 1 a code K, that is at least in the area from 250 to 450, yields.

It was found that the distribution width of the particle collective depends on the put in total river installment with same ratios and given geometrical circumstances. With less total river installment gets an inhomogenes collective, which is marked by a high growth speed of the particles, one at first. With increase of the total river installment, the collective becomes more homogeneous, the particle growth speed decreases until she/it gains a minimal value, that cannot be lowered further also by further increase of the total river installment.

A low particle growth speed means a low size of the generated Nanopartikel altogether.

It was determined furthermore that the area of the total river installment, that leads to a low particle growth speed, agrees with the one area of the total river installment, with which the tumultuous Durchmischung develops behind the nozzle, for itself.

It was determined further that this tumultuous Durchmischung of the partial streams is an essential prerequisite for the manufacture of Nanosuspensionen with close particle size distribution and with it inferior particle growth speed. In order to get particles with a close size distribution, the Nukleation of the particles from the satiated solution as suddenly as possible must take place. This can happen only with a complete mixture of the components as she/it is reached with a tumultuous Durchmischung. With incomplete Durchmischung, particles of

inhomogeneous size, that are inclined to a stronger further particle growth, are created.

The Inhomogeneity of the particle size is narrow joined with an elevated growth speed of the particles. After the equation of Kelvin, the steam pressure rises over a particle with falling diameter. This causes after Ostwald and kindly an elevated solubility for smaller particles. , Siehe to this also: R. MR. millers, "Nanosuspensionen - a new formulation for heavy-soluble medicine materials" S. 393-400 in R. MR. millers, G. E. Hildebrandt, "pharmaceutical technology: Modern time medicine forms", 2. Edition, scientific publishing house company Stuttgart 1998.) Over their surface comes it to a locally increased concentration, that stretches through diffusion. Since the steam pressure is however more inferior in the remaining solution, the glut occurs. The surplus molecules rekristallisieren in the thermodynamic of most favorable form, therefore in secondary Nukleation, at the surface of bigger particles. It is therefore observed a growth of the big particles at cost of the small one(s) (East forest ripening). This phenomenon is all the more distinctive, the bigger ever the size differences and small the small particles. To the more exact representation is referred on the compartment literature on the other hand.

At least one of the partial streams contains a material or a mixture of materials, that are solved in the partial stream. With the tumultuous Durchmischung of the partial streams, the particle formation can occur for different reasons. Such reasons are Ausfällung because of crossing of the depletion solubility of the solution, neutralization reaction, interaction between differently loaded molecules, Umkomplexierungen or chemical reaction. Which of the causes applies depends from the election of the materials or material mixture in the partial streams.

By a neutralization reaction, Nanosuspensionen can be generated by it, for example, that the medicine material is solved in a watery solvent with an unphysiologischen pH and is mixed with a neutralizing dilution means in the mixer. With the pH yielding itself, the material is badly soluble and falls partikular in the dispersion means from.

In a preferred implementation form, the first partial stream contains a medicine material or a medicine material mixture from the invention the dispersion means or parts of it in solved form, that is heavy-soluble in a dispersion means and contains another partial stream.

The medicine material is a medicine material preferentially for Chemotherapeutika, Hepatitika, antibiotics or immune modulators of Virustatika, Analgetika, from the group of the heart cycle medications, Onkologika.

The dispersion means can water or distilled water or a watery medium or a watery medium with additions of electrolyte, mono or Disacchariden, alcohols, Polyolen or their mixtures is.

The dispersion means can contain one or several viscosity-increasing materials.

The dispersion means can contain stabilizers und/oder surface-active substances. The disperse phase can be a solid material or a mixture of several solid materials.

The first partial stream contains a material preferentially, that is solved in an organic solvent. The organic solvent includes Polyethylenglycol (PEG), Propylenglycol (PG), of Ethanol, Glycofurol and

Glycerol and others, for the application at human being or animal suitable, organic solvent. The material is a medicine material especially preferentially.

To the increase of the Gesamtdurchsatzes, also several mixers can be switched parallel. Still, also several mixers can be switched consecutively to the manufacture of Vormischungen of different components.

Another object of the invention immediately can become apply quantity a procedure about the in-situ-Formulierung of a medicine material suspension, with what the medicine material suspension is generated with the same installment, with which the application takes place and generated the entire one consequently, in-line application. The production of the medicine material suspension happens on that occasion through a procedure, with which at least two measured partial streams are brought so together, that they are subject to a Durchmischung caused through turbulence with what a partial stream contains a medicine material at least and has the partial streams a river piece of advice with what in the area of 0,1 to 500 ml/h and the Mischstrom a total river piece of advice in the area of 1 ml/h until 500 ml/h, shows preferably in the area of 10 to 200 ml/h and with the tumultuous Durchmischung particles with a size in the area of 0,1 to 5000 nm, preferably in the area of 10 to 1000 nm, especially preferentially in the area of 10 to 200 nm is generated.

Preferably, the medicine material suspension is applied parenteral. This procedure containing the parenterale in-line application of the medicine material suspension can be executed without danger for the patient, since the generated particles lie on grounds of the tumultuous Durchmischung below the critical size of particles for the parenterale application and the total river installment is in an area of up to 500 ml/h simultaneously.

The main application of the procedure about the manufacture of Nanosuspensionen is the in-situ formulation of medicine material suspensions for the parenterale application at human being and animal. Further possible applications are the oral, ophtalmologische, otologisch, topical, nasal, vaginale, urethrale and rectal application at human being and animal. The manufacture of the medicine material formulations with the invention-appropriate procedure can also take place of course in a way that the produced suspension is not applied directly. It is in this case to possibly possibly still add the suspension aids to the stabilization.

The advantages of the invention-appropriate procedure are that it possibly is formulations for the first time, that contain particle, to be produced in-situ and to apply, can be abstained on an addition of suspension stabilizers by what most extensive.

With the parenteralen application, it is advantageous that high medicine material cans near low Volumina can be applied. Especially, a well amicable reservoir can be created by the low particle size with a subcutaneous or intramuscular application.

An oral application distinguishes itself through a swift Bioverfugbarkeit through the high solution speed of the small particles and an improved absorption in the Gastro-Intestinal-Trakt.

Nasally, a swift absorption of a high active substance concentration can be gained.

With a topical application, the increased particle surface can cause an improved Bioverfugbarkeit.

The advantage in the ophthalmologischen application is that very high medicine material concentrations can be gained with bland application at the eye.

It is preferred abstained on the addition of stabilizers and support materials to the formulation. The application volume, especially the infusion volume, can be reduced in the relationship to conventional formulations. The quantity of organic solvent can be reduced.

It always is produced by the formulation like actually only so much been required, can be used existing exit materials d. h. in the individual reserve receptacles after completion of the application. Also an interruption of the application is possible.

Figuren and Beispiele

Fig. 1 attempt constructions Fig. 2 mixers Fig. 3 current circumstances with laminarer current Fig. 4 current circumstances with incipient fuss formation Fig. 5 viscosity turns of PEG 400 tides mixtures Fig. 6 abatements of the Nimodipin-Partikelgrosse with climbing river installment Fig. 7 abatements of the Ibuprofen-Partikelgrosse with climbing river installment Fig. 8 current circumstances with different total river installments

Beispiel 1

Untersuchung the Stromungsverhältnisse

She/it turns into the examination of the current circumstances in Fig. 1 in the scheme of represented attempt equipment uses.

A partial stream A 1 an is supplied 4 with help of a shot pump a with a 50 ml infusion hypodermic over the hose management 2 a with an inner diameter of 1,0 mm the mixer 3. The dosage of a partial stream B 1 b takes place 4 b by means of a shot pump with an infusion shot, that at the hose management 2 b with an inner diameter of 1,5 mm is connected. In order to gain entire river installments of over 100 ml/h, two infusion shots each can be driven interconnected and parallel with a YStuck like in Fig. 1 represented. The Mischstrom 5 is collected after percolation of the joint 6 in an Auffanggefass 8.

The mixer 3 even is in Fig. 2 represented. He/it is from WHERE 99/32175 known. He/it consists of the two supplies for the partial stream in 31 An and 32 for the partial stream B, the Mischkammer 20, the nozzle 21 and the leakage canal 22. The diameter of the nozzle 21 amounts to 150 about and the diameter of the leakage canal amounts 1000 in 22 about.

As partial stream An is used a mixture of PEG 400 with water. The PEG 400 concentration amounts 70 percent (m/m). The PEG 400 becomes III angefarbt Sudan with the dye. While undiluted PEG 400 with the dye yields a red tone, already an inferior water addition provides a blue color of the mixture. As partial stream B, water is used, that with the food dye "crimson" (E 124) was toned.

It is examined as the Mischstrom behaves with different river speeds and ratios of the partial streams. The mixer is looked at on that occasion under a microscope and is assessed the Mischergebnis by means of contemplation of the leakage canal.

The ratio of 10 becomes during the attempt:1 of the partial streams A:B retained. The total river installment is increased from 11 ml/h to 165 ml/h.

1 It can be determined that changes with an increase of the total river installment of holding back of the current in the mixer, sees Tab. 1 and Fig. 3 and 4. The observed transition of the current of the laminaren area in the tumultuous area with climbing total river installment is in Fig. 8 represented.

With low total river installments, both partial streams flow An and B 25, 26 side by side and is not mixed. This is schematically in Fig. 3 represented. One recognizes that no mixture of the partial streams An and B 25, 26 in the Mischkammer 20 appears. Also in the nozzle 21, the two partial streams run An and B 25, 26 laminar side by side. As well, no tumultuous mixture appears in the leakage canal in 22.

If the total river installment now is increased, so 21 fuss 23 develop behind the nozzle, Fig. 4. Between these fuss 23 leaves from the nozzle a strong fast liquid stream (Jet-Stream) in 24, in which the partial streams An and B 25, 26 not miscellaneous is. This is schematically in Fig. 4 represented.

The water phase becomes in the Mischkammer 20, partial stream A, pressed 25 from the more highly viscous partial stream B at the edge of the Mischkammer 20 in 26. A Durchmischung doesn't occur.

If the total river installment is increased further, an important alteration of the current course happens from a critical total river piece of advice. The fuss 23 behind the nozzle become so big that they disturb the Jet-Stream 24; the current circumstances become tumultuous. No more separate partial streams lie behind the nozzle An and B 25, 26 before but a mixture. The partial streams are in the nozzle 21 even An and B 25, 26 however not yet mixed. The partial streams step into the Mischkammer 20 An and B 25, 26 with so high speed one, that the partial stream is pushed with the lower viscosity at the wall and itself at this along around the more highly viscous partial stream winds. No mixture occurs on that occasion.

It turns out that the mixture of the partial streams An and B 25, 26 after the nozzle 21 in the leakage canal 22 takes place. The quality of the mixture is included 21 from the current circumstances behind the nozzle dependent. Only when the current proceeds turbulently, the mixture is optimal.

Beispiel 2

Zusammenhang between entire river installment, viscosity and Turbulenz

Partial stream An exists from a mixture of water and PEG 400 in changing shares. Mixtures with 50, 60, 70, 80 become for the attempt, 90 and 100 percent of m/m PEG 400 with H2O uses. The connection between the concentration of PEG 400 in water and the viscosity of this mixture is in Fig. 5 represented.

The partial stream A becomes with Sudan III angefarbt on the other hand. Partial stream B consists of water, angefarbt with the food dye "purple" (E124). the evaluation of the Mischgergebnisses takes place analogously to example with the microscope in 1.

The different mixtures of the partial stream are mixed in the attempt An in different quantity shares with partial stream B. Following ratios are realized: A:B = 1:20, 1:15, 1:10, 1:5, 1:3, 1:2 and 1:1.

An attempt exists from the step-expels increase the total river installment from 10 to 200 ml/h with given mixture of the partial stream An and fixed ratio of the tumultuous mixture starts. This total river installment is captured as measurement.

From the Tab. in 2, it becomes obvious that a higher river installment is necessary with higher viscosity in order to get a tumultuous Durchmischung. From these data, the code K can be appraised. She/it emerges to $K = 400$.

Beispiel 3

Untersuchung the felled particles at the model active substance Nimodipin

In another attempt, 1 two partial streams are mixed together analogously to attempt. A Nanosuspension is created on that occasion. The size of the particles in this Nanosuspension is examined by means of Photonenkorrelationsspektroskopie (PC). Partial stream An exists from a mixture of 80 percent of m/m PEG 400 with 20 percent of m/m H₂O with this attempt. These are added 0,1 percent of m/m Nimodipin. Nimodipin is completely soluble in this medium.

Partial stream B consists m/m sodium chloride of a mixture of 0,9 percent in H₂O.

Both partial streams are filtered before the application with a 100 nm strainer.

The two partial streams become in a volume relationship of 10 percent of partial stream with the mixer An and mixed B 90 percent of partial stream. The total river installment emerges on that occasion as sum of the separate river installments. In the executed attempt, the total river installment is increased step-by-step from 10 to 110 ml/h. In the partial stream A with a PEG concentration of 80 percent (m/m) possesses active substance a concentration of 0,1 percent he/it, that is 7,5 percent of the repletion solubility. Through the mixture, the PEG-Konzentration lies with 8 percent in the mixture. He/it active substance is soluble in this mixture to 2,3 ppm, that is that 400-inflames glut, for example, he/it in one is available. In order to be able to measure the size of the particles in the total stream by means of PC, it is necessary to measure the suspension online. A Durchfluss-MikroQuarzglaskuvette with 3 view windows (Hellma 176.051-QS) becomes Hellma GmbH&Co to it., Muhlheim/Baden (Germany) uses. The exercise of the mixer is connected directly with the finish of the Kuvette. This then is put into the PCS-Gerat. During the measurement, the total stream is derived before the Kuvette through a valve system so that the suspension rests in the Kuvette for the duration of the measurement.

It can be shown with examinations of standard suspensions that the appliance shows correct results also with the Durchflusskuvette.

A mixer, whose nozzle distinguishes something of the nozzle of the mixer, that was used 1 and 2 in the examples, for itself for manufacture-technical reasons in her/its/their cross-section, is used for the examination of this example. The nozzle in the here used mixer

doesn't have any circular one but a Dformigen cross-section. The size of this diameter was determined with help of a printed waste test and can be declared by a hydro-dynamic diameter unequivocally. The hydro-dynamic diameter is the diameter of the one one Circle, whose surface corresponds to that of the D-formigen of cross-section. The hydro-dynamic diameter of the nozzle would use in example 3 amounts to 114 about.

Tab. 3 and Fig. 6 return the result of the measurement. In Fig. in 6, it is to be recognized that the particle size sinks no more significantly from an entire river piece of advice of approximately 50 ml/h. This is to be led back on the only existing tumultuous Durchmischung.

A code K calculates for this river installment after Gl. 1 out of 411. Since this lies at the upper edge of the critical of code area for the tumultuous Durchmischung from 250 to 450, can be assumed that a tumultuous Durchmischung is available at a river of 50 ml/h. This was confirmed by microscopic contemplations.

It is to be recognized that the particle size gains a value minimal in the framework of the Messtoleranz with the achievement of the tumultuous Durchmischung. Furthermore if the standard deviation sinks the PCS-Messung, determines from 8 separate measurements, with climbing total river installment (Tab). 3. This is a sign that the particle collective becomes more homogeneous with climbing total river installment.

Beispiel 4

Untersuchung the felled particles at the model active substance Ibuprofen

With an analogous attempt like at example 3, he/it is examined Ibuprofen model active substance. It turns into it as partial stream An a 2 percent of m/m solution of Ibuprofen in a mixture of 80 percent m/m PEG 400 and water, partial stream B, uses.

The two partial streams An and B become in a volume relationship of 10 percent of partial stream with the mixer An and mixed B 90 percent of partial stream. The total river installment emerges on that occasion as sum of the separate river installments. In the executed attempt, the total river installment is increased step-by-step from 10 to 100 ml/h. In the partial stream A with a PEG concentration of 80 percent (m/m) possesses active substance a concentration of 2 percent he/it, that is 10 percent of the repletion solubility. Through the mixture, the PEG-Konzentration lies with 8 percent in the mixture. He/it active substance is soluble in this mixture to approximately 40 ppm, that is that 500-inflames glut, for example, he/it in one is available.

The surveying of the particles takes place analogously to example 3 by means of PC.

ID=23/1>Tab. 4 Partikelgrossen with different total river installments, Ibuprofen)Tab. 4 and Fig. the results of the attempt show 7. It is to be recognized that the particle size decreases no more from an entire river piece of advice of approximately 40 ml/h further. With the used mixer, hydro-dynamic diameter 114 about like in example 3, a value for the code K of 350 emerges. This value is in the critical area. The current in the mixer is tumultuous, like the microscopic examination shows.

Claims (English machine translation)

1. Method about the manufacture of Nanosuspensionen, marked by it, that at least two measured partial streams are brought so together, that they

are subject to a Durchmischung caused through turbulence with what the partial streams have a river installment in the area of 0,1 to 500 ml/h and the Mischstrom a total river piece of advice in the area of 1 ml/h until 500 ml/h, shows preferably in the area of 10 to 200 ml/h and with the tumultuous Durchmischung particles with a size in the area of 0,1 to 5000 nm, preferably in the area of 10 to 1000 nm, especially preferentially in the area of 10 to 200 nm is generated.

2. Method for claim 1, marked by it, that the tumultuous Durchmischung is generated by it, that the partial streams stream into a leakage canal, with what the nozzle has a more inferior diameter, as the leakage canal through a nozzle.

3. Method for claim 1 or 2, marked by it, that the geometrical circumstances of the nozzle are chosen in a way that itself after the formula with what r_{Kanal} the radius of the leakage canal, the density of the mixture, the total river installment, the viscosity of the mixture, r_{Duse} the radius of the nozzle and, the circle number marks that a code K in the area of at least 250 to 450 yields.

4. Method for claim 2 or 3, marked by it, that a diameter between 0,2 and 2 the leakage canal mm shows and the nozzle a diameter in the area from 10 to 500 about shows.

5. Method for one of the claims 1 to 4, marked by it, that the Mischstrom shows a viscosity in the area of 0,7 to 150 mPa.s.

6. Method for one of the claims 1 to 5, marked by it, that the Mischstrom shows a density in the area of 700 kg/msup 3 until 1500 kg/msup 3.

7. Method for one of the claims 1 to 6, marked by it, that the size of the generated Nanopartikel with same ratio of the partial streams and with given geometrical circumstances with increasing total river installment as long as decreases until a minimum is reached.

8. Method for one of the claims 1 to 7, marked by it, that the tumultuous Durchmischung is generated them/her/it by a mixer, that consists of two inlets (31, 32), into a Mischkammer (20), that stands with a nozzle (21) and a following leakage canal (22) in connection, leads.

9. Method for one of the claims 1 to 8, marked by it, that several mixers are switched parallel or consecutively.

10. Method for one of the claims 1 to 9, marked by it, that contains a material or a mixture of materials, that are solved in the partial stream, at least one of the partial streams.

11. Method for one of the claims 1 to 10, marked by it, that an Ausfällung because of repletion of the solution, to the neutralization reaction, to an interaction between differently loaded molecules, to Umkomplexierungen or to a chemical reaction, that leads to the particle formation, either occurs between him/it in the stuff contained first and in the other partial stream with mixture.

12. Method for claim 10 or 11, marked by it, that the first partial stream contains a material or a material mixture, that are heavy-soluble in a dispersion means and contain the dispersion means or parts of it another partial stream.

13. Method for one of the claims 10 to 12, marked by it, that the material is a medicine material for Hepatitika, Analgetika, antibiotics or immune modulators of Virustatika, Chemotherapeutika, from the group of the heart cycle medications, Onkologika.

14. Method for claim 12 or 13, marked by it, that the dispersion means water or distilled water or a watery medium or a watery medium with additions of electrolyte, is mono or Disacchariden, alcohols, Polyolen or their mixtures.

15. Method for one of the claims 12 to 14, marked by it, that the dispersion means contains one or several viscosity-increasing materials.

16. Method for one of the claims 12 to 15, marked by it, that the dispersion means contains stabilizers und/oder surface-active substances.

17. Method for one of the claims 12 to 16, marked by it, that the

disperse phase is a solid material or a mixture of several solid materials.

18. Method for one of the claims 10 to 13, marked by it, that the first partial stream contains a material, that is solved in an organic solvent.

19. Method for claim 18, marked by it, that the organic solvent includes Polyethylenglycol, Propylenglycol, of Ethanol, Glycofurol, Glycerol and others suitable organic solvent to the application at human being or animal.

20. Method for claim 18 or 19, marked by it, that the material in the first partial stream is a medicine material.

21. Method about the in-situ-Formulierung of a medicine material suspension, marked by it, that a medicine material suspension is produced by it, that at least two measured partial streams are brought so together, that they are subject to a Durchmischung caused through turbulence with what at least one of the partial streams contains a medicine material and has the partial streams a river piece of advice with what in the area of 0,1 to 500 ml/h and the Mischstrom a total river piece of advice in the area of 1 ml/h until 500 ml/h, shows preferably in the area of 10 to 200 ml/h and is generated by 10 to 200 nm especially preferentially with the tumultuous Durchmischung particles with a size in the area of 0,1 to 5000 nm, preferably in the area of 10 to 1000 nm, in the area and corresponds her/it to applying quantity this quantity produced per time unit of medicine material suspension.

22. Method about the in-situ-Formulierung of a medicine material suspension after claim 21, marked by it, that the medicine material suspension is applied parenteral at human being or animal.

23. Method about the in-situ-Formulierung of a medicine material suspension after claim 21 or 22, marked by it, that nasally the medicine material suspension oral, ophtalmologisch, otologisch, topical, vaginal, urethral or rectal at human being or animal is applied.

24. Application an at itself confessed micro mixer, existing from two inlets (31, 32), that lead into a Mischkammer (20), that stands with a nozzle (21) and a following leakage canal (22) in connection, to the manufacture of Nanosuspensionen after a procedure described in the preceding claims.

?

COST

31jan06 15:32:13 User023918 Session D3719.2

Sub account: CN; RE: 3360-0005

\$1.99 0.398 DialUnits File324

\$6.95 1 Type(s) in Format 17

\$6.95 1 Types

\$8.94 Estimated cost File324

\$0.80 INTERNET

\$9.74 Estimated cost this search

\$10.19 Estimated total session cost 0.489 DialUnits

?

Return to logon page!